

Dr hab. n. med. Michał Hawranek
III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska
Śląskie Centrum Chorób Serca
Skłodowskiej-Curie 9, 41-800 Zabrze

Zabrze, 07.01.2022

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lekarza Łukasza Niewiary

zatytułowanej

„Stopień upośledzenia czynności mikrokrążenia wieńcowego u pacjentów z rozpoznaniem choroby niedokrwiennej serca”

UWAGI WSTĘPNE

Przedstawiona praca doktorska pt. „Stopień upośledzenia czynności mikrokrążenia wieńcowego u pacjentów z rozpoznaniem choroby niedokrwiennej serca” została przygotowana przez lek. Łukasza Niewiarę pod opieką naukową prof. dr. hab. n. med. Jacka Legutko z Kliniki Kardiologii Interwencyjnej UJ CM w Krakowie.

Choroba niedokrwienności serca jest przyczyną około 20% zgonów wśród mężczyzn i kobiet. Według danych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego standaryzowany do wieku współczynnik zapadalności na chorobę niedokrwienności serca w Polsce wyniósł 194 przypadki na 100 tysięcy mieszkańców. Natomiast standaryzowany do wieku współczynnik umieralności na choroby sercowo-naczyniowe w Polsce wynosi 586 przypadków na 100 tysięcy mieszkańców. Według danych NFZ w Polsce na chorobę niedokrwienności serca choruje około 4,2% populacji (1.8mln osób), a około 80 tysięcy pacjentów rocznie jest leczonych z powodu zawału mięśnia sercowego. Typowym objawem choroby niedokrwienności jest dławica piersiowa, która może wynikać zarówno z obecności istotnych zwężeń miażdżycowych w tętnicach wieńcowych jak i innych przyczyn takich jak dysfunkcja mikrokrążenia lub śródbłonna. Kluczowym elementem diagnostyki oraz planowania leczenia jest nieinwazyjna ocena niedokrwienia, którą można wykonać za pomocą scyntygrafii pojedynczego fotonu (SPECT), pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), rezonansu magnetycznego (MR) lub echokardiografii. Pomimo dużej wiarygodności diagnostycznej powyższych metod szacuje się, że u około 40% pacjentów kierowanych do diagnostyki inwazyjnej nie stwierdza się istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych. W tej populacji pacjentów, za występowanie dolegliwości oraz niedokrwienia może odpowiadać dysfunkcja mikrokrążenia lub śródbłonna. Należy zaznaczyć, że powyższe postacie choroby niedokrwienności mogą współistnieć ze sobą. Dysponujemy obecnie metodami, które pozwalają na inwazyjną ocenę istotności klasycznych zwężeń miażdżycowych jak i dysfunkcji mikrokrążenia. Niedokrwienie wynikające ze zwężeń w tętnicach wieńcowych można min. ocenić za pomocą cząstkowej rezerwy przepływu (FFR)

lub indeksów spoczynkowych takich jak stosunek Pd/Pa w spoczynku lub najniższa spoczynkowa filtrowana średnia wartość Pd/Pa (RFR). Dysfunkcję mikrokrążenia wieńcowego można ocenić min. za pomocą rezerwy przepływu wieńcowego metodą termodylucji (CFR), indeksu oporu mikrokrążenia (IMR) lub pojemności rozkurczowej mikrokrążenia (RRR). Stwierdzenie obecności dysfunkcji mikrokrążenia u pacjentów z objawami dławicy ma znacznie kliniczne, ponieważ rokowanie pacjentów z takim rozpoznaniem jest gorsze niż pacjentów bezobjawowych. Obecność dysfunkcji mikrokrążenia u pacjentów z istotnym zwężeniem w tętnicy wieńcowej poddanych rewaskularyzacji może tłumaczyć niepełne ustąpienie objawów pomimo przeprowadzonego leczenia.

Nie dysponujemy obecnie dużą ilością danych dotyczących częstości występowania, charakterystyki oraz oceny czynnościowej pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym oraz nieprawidłową funkcją mikrokrążenia. Wobec powyższego, temat rozprawy doktorskiej jest aktualny i ważny z klinicznego punktu widzenia, pozwala bowiem na określenie częstości występowania zaburzeń mikrokrążenia w populacji pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym, czynników związanych z wystąpieniem tych zaburzeń a także związku dysfunkcji mikrokrążenia z funkcją lewej komory oraz oceną czynnościową zwężeń w tętnicach nasierdziowych. Powyższe może mieć istotne przełożenie na codzienną praktykę kliniczną.

OCENA FORMALNA

Praca doktorska ma postać 95-stronicowej monografii, włączając w to streszczenie w języku polskim i angielskim oraz bibliografię. Praca została podzielona na trzynaście rozdziałów i ma typowy układ dla oryginalnych prac badawczych z wyraźnym podziałem na wstęp, cele, metodykę i materiał badawczy, wyniki, dyskusję oraz wnioski. Praca zawiera 18 tabel oraz 22 ryciny. Doktorant zebrał pełne, wartościowe i aktualne piśmiennictwo – łącznie 111 pozycji. Większość pozycji piśmiennictwa cytowanych przez Doktoranta zostało opublikowanych w czasopismach anglojęzycznych o wysokim wskaźniku oddziaływania. O znaczeniu i aktualności tematu podjętego przez Doktoranta wskazuje fakt, że wiele pozycji piśmiennictwa pochodzi z ostatnich pięciu lat.

WSTĘP

Zawiera 19 stron, na których Doktorant w sposób syntetyczny opisuje epidemiologię, patofizjologię, klasyfikację, metody diagnostyczne oraz zasady leczenia choroby niedokrwiennej serca, w tym niedokrwienia nie wynikającego z istotnych zwężeń w tętnicach nasierdziowych. Wstęp jest obszerny, wskazuje na dobre przygotowanie merytoryczne Doktoranta, zorientowanie w przedmiocie tematu oraz umiejętność krytycznej analizy wyników literaturowych, co prowadzi w logiczny sposób do przedłożenia założeń i celów badania.

ZAŁOŻENIE I CELE PRACY

Cele pracy zostały przedstawione zwięźle. Doktorant przedstawił pięć celów szczegółowych:

1. Określenie częstości występowania dysfunkcji mikrokrążenia wieńcowego (CMD) u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym (CCS).
2. Określenie częstości występowania dysfunkcji rozkurczowej lewej komory w podgrupach pacjentów z CMD i bez CMD (grupa kontrolna).
3. Określenie częstości występowania klasycznych czynników ryzyka miażdżycy w podgrupach pacjentów z CMD i bez CMD (grupa kontrolna).
4. Określenie wpływu CMD na niezgodność pomiędzy oceną istotności przewężenia nasierdziowych tętnic wieńcowych przy wykorzystaniu wskaźnika hiperemicznego FFR i oraz wskaźnika spoczynkowego RFR.
5. Analiza wpływu CMD na stopień nasilenia dolegliwości, przeżycie i częstość występowania hospitalizacji oraz rewaskularyzacji wieńcowej w obserwacji odległej.

Uważam, że cele pracy są poprawnie sformułowane. Z uwagi na relatywnie niewielką liczbę opublikowanych badań obserwacyjnych w tym obszarze praca Doktoranta stanowi dobry początek bardzo ciekawego projektu, jest cennym uzupełnieniem badań klinicznych w ocenie częstości dysfunkcji mikrokrążenia w pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym. Dodatkowo wskazuje potencjalne kierunki badawcze związane z wpływem dysfunkcji mikrokrążenia na wybrane parametry kliniczne, czynnościowe oraz echokardiograficzne. Biorąc pod uwagę liczebność grupy oraz niską częstość niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji odległej pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym cel 5 wydaje się trudny do zrealizowania.

MATERIAŁ I METODY

Badanie Doktoranta miało charakter obserwacyjnego, prospektywnego rejestru klinicznego, do którego włączano kolejnych pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym poddawanych rutynowej koronarografii ze wskazań klinicznych, u których potwierdzono wskazania do wykonania inwazyjnej oceny istotności hemodynamicznej zwężeń tętnic wieńcowych w oparciu o pomiar cząstkowej rezerwy przepływu. Badanie zostało zrealizowane zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej, protokół został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Jagiellońskiego (nr 122.6120.262.2015) oraz przez Zespół ds. Badań klinicznych Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II. Pacjenci byli włączani do badania na podstawie precyzyjnie określonych kryteriów włączenia i wyłączenia. Doktorant dokonał podziału dwuetapowego podziału na grupy:

Na podstawie oceny czynnościowej zwężeń za pomocą cząstkowej rezerwy wieńcowej:

- grupa 1 – bez istotnych zwężeń
- grupa 2 – co najmniej 1 zwężenie z FFR \leq 80

Następnie na podstawie oceny czynnościowej mikrokrążenia

- grupa 1 – dysfunkcja mikrokrążenia wieńcowego
- grupa 2 – bez dysfunkcji mikrokrążenia wieńcowego

Biorąc pod uwagę złożoność przeprowadzonej analizy zasadnym byłoby zamieszczenie wyjściowego diagramu ilustrującego założony schemat badania. W rozdziale „Materiał i metody” doktorant szczegółowo opisał inwazyjne metody diagnostyczne, analizowane parametry kliniczne oraz echokardiograficzne. Rokowanie odległe było oceniane w okresie 24 miesięcy. Opis metod badawczych i mnogość analizowanych parametrów świadczy o bardzo dobrym warsztacie naukowym Doktoranta.

Metody statystyczne zastosowane przez Doktoranta są prawidłowe i pozwalają na poprawną analizę uzyskanych wyników.

WYNIKI

Wyniki pracy badawczej są przedstawione w sposób zwięzły, głównie w postaci tabel i rycin. Doktorant unika powtarzania wyników w tekście i w tabelach/rycinach, co sprawia, że układ ten jest przejrzysty dla czytelnika. Rozdział ten podzielony jest na sześć podrozdziałów, w których Doktorant przedstawia parametry oceny czynnościowej tętnic wieńcowych i mikrokrażenia, parametry kliniczne, echokardiograficzne, laboratoryjne, farmakoterapię oraz rokowanie odległe. To dodatkowo ułatwia czytelnikowi zrozumienie przedstawionych danych.

DYSKUSJA

Dyskusja zawarta jest na 9 stronach. Otrzymane wyniki zostały sprawnie przedyskutowane odnosząc je do najnowszych pozycji piśmiennictwa światowego, co potwierdza dobre przygotowanie Doktoranta do prowadzenia badań naukowych. Rozdział ten oceniam wysoko. Praca doktorska, a w szczególności dyskusja, wskazują na dobre zdolności syntetyczne i analityczne Doktoranta. Dyskusja jest polemiczna, na wysokim poziomie merytorycznym, co stanowi uzasadnienie później postawionych wniosków badania. Uwagę zwraca jedynie dysproporcja pomiędzy długością wstępu i dyskusji (19 vs. 9 stron) oraz fakt, że większość pozycji piśmiennictwa jest wykorzystana we wstępie.

WNIOSKI

Wnioski są sformułowane zwięźle i wynikają z wyników przeprowadzonej pracy badawczej, a także odpowiadają na postawione na wstępie cele badania. Potwierdzają one nie tylko znaczenie badawcze uzyskanych wyników, ale także możliwość praktycznego przełożenia wniosków na praktykę kliniczną. Niemniej jednak wymagają nieco bardziej precyzyjnego sformułowania:

Wniosek 1 – część zdania „...co może tłumaczyć brak ustąpienia dławicy piersiowej u tych pacjentów pomimo wykonania rewaskularyzacji” powinno znaleźć się w dyskusji, nie we wniosku.

Wniosek 5 – nie zawiera odpowiedzi na postawiony cel w zakresie przeżycia oraz częstości hospitalizacji

Wniosek 6 – nie jest wnioskiem, a informacja w nim zawarta powinna znaleźć się w ograniczeniach badania.

UWAGI I KOMENTARZE

W odniesieniu do ewentualnych ograniczeń rozprawy oraz moich uwag pragnę zauważyć, że analizowana rozprawa doktorska nie ma istotnych ani merytorycznych wad. Z obowiązku recenzenta muszę jednak wymienić pewne uwagi, które nasuwają się po lekturze rozprawy doktorskiej:

1. Obecne metody diagnostyczne nie pozwalają na określenie stopnia dysfunkcji mikrokrążenia, umożliwiają jedynie stwierdzenie jego nieprawidłowej funkcji. Powinno to znaleźć odzwierciedlenie w tytule pracy doktorskiej.
2. Analizie poddano 101 pacjentów oraz 157 naczyń. W rozdziale metody brak opisu dotyczącego wykonywania pomiarów w więcej niż jednym naczyniu u jednego pacjenta w kontekście uzyskania potencjalnie rozbieżnych wyników i kwalifikacja pacjenta do jednej z grup (obecna dysfunkcja mikrokrążenia lub nie w poszczególnych naczyniach).
3. W grupie pacjentów/naczyniach bez istotnych przewężeń z dysfunkcją mikrokrążenia występują rozbieżności pomiędzy parametrami IMR i CFR. Potencjalne przyczyny tego zjawiska warto omówić w dyskusji.
4. U 45% pacjentów nie stwierdzono patologii w zakresie tętnic nasierdziowych oraz mikrokrążenia pomimo istotnych objawów klinicznych lub dodatniego wyniku nieinwazyjnych testów obciążeniowych. Powyższe warto omówić w dyskusji.
5. Istotnym elementem leczenia pacjentów z CMD jest farmakoterapia oraz kontrola czynników ryzyka. W pracy brak danych dotyczących farmakoterapii po postawieniu rozpoznania dysfunkcja mikrokrążenia oraz danych dotyczących farmakoterapii i kontroli czynników ryzyka w obserwacji odległej. Może to wynikać z okresu, w którym przeprowadzono badanie co zostało opisane przez Doktoranta w rozdziale ograniczenia badania.
6. Interesującym aspektem pracy mogłaby być analiza wieloczynnikowa wskazująca na czynniki ryzyka wystąpienia niezgodności między RFR i FFR.
7. Strona 70 – pierwsze zdanie w podrozdziale „Związek dysfunkcji mikrokrążenia z rokowaniem pacjentów” wydaje się niedokończone.
8. Wniosek 3 – należy użyć sformułowania „starszy wiek” zamiast wyższy

Przedstawione powyżej uwagi po części wynikają z ciekawości naukowej recenzenta, a ponadto mają w większości mają charakter techniczny i edytorski. Nie mają wpływu na wysoką ocenę merytoryczną dysertacji.

UWAGI KOŃCOWE

Stwierdzam, że oceniana rozprawa doktorska lek. Łukasza Niewiary pt.: „Stopień upośledzenia czynności mikrokrążenia wieńcowego u pacjentów z rozpoznaniem choroby niedokrwiennej serca” spełnia wymagania wyszczególnione w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r., poz. 1789) i może być skierowana do publicznej obrony.

Podsumowując, uważam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Łukasza Niewiary jest pracą wartościową pod względem naukowym, dobrze przygotowaną warsztatowo i wnosi elementy poznawcze w zakresie charakterystyki klinicznej, diagnostyki oraz wpływu zaburzeń mikrokrążenia na wybrane aspekty kliniczne i czynnościowe pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym warunkach codziennej praktyki klinicznej. Dlatego też wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie o dopuszczenie lek. Łukasza Niewiary do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

8198485
Dr hab. n. med.
Michał Hawranek
Specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG

