

Gdynia, 28.09.2020 r.

prof. dr hab. n. med. Marek Koziński, FESC
Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersyteckie Centrum Medycyny Morskiej i Tropikalnej
Gdański Uniwersytet Medyczny

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Elżbiety Róg-Makal
pt. „Analiza kliniczna pacjentów z prawidłowym obrazem angiograficznym naczyń
wieńcowych kierowanych do Kliniki Kardiologii Inwazyjnej z ostrym zespołem
wieńcowym oraz stabilną chorobą wieńcową” napisanej pod kierunkiem
prof. dr hab. n. med. Hanny Bachórzewskiej-Gajewskiej**

Z mojego doświadczenia klinicznego u około 1/4 chorych kierowanych na planową koronarografię nie stwierdza się w tętnicach wieńcowych istotnych zwężeń. Podobna sytuacja, choć rzadziej, występuje także u pacjentów, u których pierwotnie zdiagnozowano ostry zespół wieńcowy.

W przypadku chorych elektrycznych, po przekazaniu informacji o braku zwężeń, najpierw u pacjenta pojawia się uczucie ulgi, a później zwykle padają pytania: dlaczego mam dolegliwości, skoro nie mam zwężeń i co dalej ze mną będzie (jakie jest moje rokowanie)? Odpowiedzi nie zawsze są oczywiste. U znacznej części chorych, zwłaszcza jeżeli przed koronarografią potwierdzono niedokrwienie serca w nieinwazyjnych testach obciążeniowych, należy rozpoznać dławicę mikronacyniową. Sporo miejsca temu zagadnieniu poświęcają wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) z 2019 r. dotyczące przewlekłych zespołów wieńcowych, a także poprzednia wersja dokumentu z 2013 r.

Jeszcze bardziej kłopotliwa dla lekarza jest sytuacja, kiedy na podstawie oceny klinicznej uzupełnionej o analizę zapisu EKG i oznaczenie sercowej troponiny rozpoznano ostry zespół wieńcowy, a angiografia tętnic wieńcowych nie pozwala na stwierdzenie przyczyny zgłaszanych dolegliwości. W tym przypadku należy przede wszystkim pilnie wykluczyć pozasercowe stany zagrożenia życia wymagające leczenia przyczynowego i jednocześnie przebiegające ze zmianami w EKG przypominającymi odchylenia typowe dla niedokrwienia serca i/lub podwyższonym stężeniem troponiny sercowej (rozwarstwienie aorty, zatorowość płucna, sepsa, udar mózgu). W drugiej kolejności należy skoncentrować się na przyczynach sercowych. W ostatnich latach dla chorych spełniających kryteria zawału serca wg jego Uniwersalnej Definicji, a u których koronarografia nie pozwoliła na identyfikację zmiany

Koziński

odpowiedzialnej za zawał, wprowadzono pojęcie zawału serca bez istotnych zmian w tętnicach wieńcowych (MINOCA). Postępowanie u chorych z MINOCA jest omawiane m.in. w wytycznych ESC dotyczących zawału serca STEMI z 2017 r. i w tegorocznych wytycznych ESC dotyczących ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST.

Chorzy z objawami wskazującymi na chorobę wieńcową, a bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych, stanowią heterogenną populację z niejasnym i prawdopodobnie zróżnicowanym rokowaniem. Dodatkowo problem diagnostyki pacjentów z prawidłowym obrazem angiograficznym naczyń wieńcowych komplikuje fakt, że rekomendowane badania dodatkowe (ultrasonografia wewnątrznaczyniowa, optyczna tomografia koherentna, badanie rezerwy przepływu wieńcowego, rezonans magnetyczny serca, pozytronowa tomografia emisyjna serca, próby prowokacyjne z acetylocholiną lub ergonowiną) są niedostępne w znacznej części polskich ośrodków kardiologicznych.

W obliczu poważnych faktów temat przedstawionej do recenzji rozprawy doktorskiej jest bardzo interesujący i niezwykle ważny z klinicznego punktu widzenia.

Rozprawa doktorska lek. Magdaleny Róg-Makał ma klasyczny układ pracy badawczej i składa się z typowych rozdziałów (Wstęp, Cele i założenia pracy, Materiał i metody, Wyniki, Omówienie wyników i dyskusja, Wnioski oraz Piśmiennictwo). Zawiera także wykaz stosowanych skrótów, spis treści, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz wykaz tabel i rycin. Rozprawy liczy 135 ponumerowanych stron, co jest wielkością adekwatną do poruszanej tematyki i zbliżoną do innych prac doktorskich.

Wstęp rozprawy jest dość długi (strony 14-52), przez co stanowi wyczerpujące i (z uwagi na jego przemyślaną treść i aktualny charakter) doskonałe zarazem wprowadzenie do badawczej części rozprawy. We Wstępie Doktorantka szczegółowo omawia: i) epidemiologię choroby wieńcowej, ii) czynniki ryzyka choroby wieńcowej wraz z oceną ryzyka sercowo-naczyniowego, iii) klasyfikację kliniczną choroby wieńcowej, iv) diagnostykę nieinwazyjną i inwazyjną choroby wieńcowej oraz zasady postępowania decyzyjnego oraz v) farmakoterapię i leczenie zabiegowe choroby wieńcowej. Ostatnia część Wstępu (rozdział zatytułowany Ostre zespoły wieńcowe bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych) obejmuje *de facto* przesłanki do przeprowadzenia badania w zakresie podgrupy badanej z ostrymi zespołami wieńcowymi i przedstawia aktualną wiedzę w tym zakresie. Niniejszy podrozdział dotyczy zróżnicowanej jednostki określanej zawałem serca MINOCA, kardiomiopatii Takotsubo i zespołu Kounisa. Z uwagi na wysoką wartość merytoryczną podrozdział z powodzeniem mógłby zostać opublikowany jako praca pogładowa. Autorka odwołuje się do kluczowych dokumentów, w tym m.in. konsensusu grupy roboczej ESC

dotyczącego zawału MINOCA, Czwartej Uniwersalnej Definicji Zawału Serca, wytycznych ESC dotyczących zawałów serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST oraz ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST, międzynarodowego konsensusu ekspertów dotyczącego kardiomiopatii Takotsubo.

W kolejnym rozdziale (Cele i założenia pracy) Doktorantka formułuje sześć celów pracy, które obejmują: i) identyfikację pacjentów z objawami stabilnej choroby wieńcowej bądź z ostrym zespołem wieńcowym, u których nie stwierdzono istotnych zmian w naczyniach wieńcowych w koronarografii wykonanej w latach 2008-2010 w Klinice Kardiologii Inwazyjnej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku, ii) analizę wybranych zmiennych klinicznych i parametrów biochemicznych w grupach pacjentów z nieistotnymi zmianami miażdżycowymi oraz z prawidłowym obrazem naczyń wieńcowych, iii) analizę podgrupy pacjentów z prawidłowym obrazem naczyń wieńcowych pod względem wyników badań nieinwazyjnych wykonanych w ramach kwalifikacji do diagnostyki inwazyjnej, iv) analizę pacjentów z prawidłowym obrazem naczyń wieńcowych z uwzględnieniem podziału na pacjentów z objawami stabilnej choroby wieńcowej bądź ostrego zespołu wieńcowego, v) analizę subiektywnej oceny zdrowia poprzez kontakt z pacjentem z „czystymi naczyniami” po 2 latach od wykonanej koronarografii z uwzględnieniem nowo rozpoznanych jednostek chorobowych, vi) ocenę rokowania co do przeżycia wczesnego i odległego w grupie pacjentów z prawidłowym obrazem naczyń wieńcowych i objawami wskazującymi na chorobę wieńcową z określeniem przyczyny zgonu według klasyfikacji ICD 10.

W rozdziale Materiał i metody Doktorantka dokładnie opisała metodykę badania, co umożliwi bez problemu jego odtworzenie. Badanie miało charakter retrospektywno-prospektywnej, jednośrodkowej próby obserwacyjnej. Zgodę na jego przeprowadzenie wydała Komisja Biotyczna Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (nr zgody R-I-002/298/2011). Badanie przeprowadzono w III etapach. W I etapie z 9150 chorych, u których wykonano koronarografię w analizowanym okresie, wyodrębniono 1100 chorych bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych. Na podstawie obrazu angiograficznego, tę populację podzielono na 2 podgrupy, tj. chorych z nieistotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych oraz pacjentów z prawidłowym obrazem tętnic wieńcowych („czyste naczynia”). Następnie porównano obie podgrupy pod względem wybranych czynników demograficznych, klinicznych i biochemicznych. Do II etapu badania zakwalifikowano grupę pacjentów z prawidłowym obrazem tętnic wieńcowych (brak jakichkolwiek zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych w koronarografii). Pacjenci byli kwalifikowani do inwazyjnej diagnostyki choroby wieńcowej na podstawie przeprowadzonej nieinwazyjnej diagnostyki ambulatoryjnej (wywiad w kierunku choroby wieńcowej, analiza czynników ryzyka, badanie

elektrokardiograficzne, echokardiograficzne, elektrokardiograficzna próba wysiłkowa). Analizowana populacja objęła pacjentów z prawidłowym obrazem angiograficznym tętnic wieńcowych przyjmowanych zarówno w trybie planowym z objawami stabilnej choroby wieńcowej, jak i pacjentów z objawami ostrego zespołu wieńcowego. Doktorantka jasno sprecyzowała kryteria wykluczania z badania (wcześniejsze rozpoznanie choroby wieńcowej, wady zastawkowej, choroby mięśnia sercowego - kardiomiopatia, jakiegokolwiek zmiany miażdżycowe w tętnicach wieńcowych opisane w koronarografii). Niewątpliwym atutem badania stanowi fakt, że każdą koronarografię analizowały dwie osoby (kardiolog interwencyjny wykonujący badanie oraz dodatkowo drugi kardiolog interwencyjny opisujący angiografię na potrzeby włączenia pacjentów do recenzowanej rozprawy doktorskiej). Ostatecznie populację pacjentów z prawidłowym obrazem tętnic wieńcowych stanowiło 296 chorych, wśród których dodatkowo wyodrębniono podgrupy ze stabilną chorobą wieńcową (n=262) oraz z ostrym zespołem wieńcowym (n=34). Uczestników próby scharakteryzowano pod względem zmiennych demograficznych (wiek, płeć), rozpowszechnienia oraz współwystępowania czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hiperlipidemia, palenie papierosów, otyłość, obciążony wywiad rodzinny pod względem przedwczesnego występowania choroby wieńcowej u krewnych I stopnia), charakteru zgłaszanych dolegliwości (dławica typowa, dławica atypowa, niedławicowe bóle w klatce piersiowej, stopień nasilenia dławicy wg klasyfikacji CCS), prawdopodobieństwa choroby przed testem, wykonanych badań nieinwazyjnych (EKG spoczynkowe, test wysiłkowy z oceną wskaźnika Duke, ocena funkcji skurczowej lewej komory) i wybranych parametrów biochemicznych (stężenie hemoglobiny, hematokryt, liczba erytrocytów, liczba leukocytów, liczba płytek krwi, stężenie triglicerydów, stężenie cholesterolu LDL, stężenie cholesterolu HDL, stężenie cholesterolu całkowitego, stężenie fibrynogenu, szacowana filtracja kłębuszkowa wg wzoru CKD-EPI, stężenie sercowej troponiny). U osób z prawidłowym obrazem naczyń wieńcowych w dalszym etapie przeanalizowano dokumentację pod kątem możliwych innych niż wieńcowe przyczyn zgłaszanych dolegliwości, wobec czego oceniono występowanie chorób współistniejących spoza układu sercowo-naczyniowego, tj. chorób tarczycy, występowanie refluksu żołądkowo-przełykowego, innych chorób układu pokarmowego, kamicy pęcherzyka żółciowego, zmiany zwyrodnieniowej stawów kręgosłupa, depresja. W III etapie badania, pacjenci zostali objęci badaniem ankietowym w okresie 2 lat od hospitalizacji. Z 254 spośród 296 chorych nawiązano kontakt telefoniczny lub listowny. Badanie ankietowe dotyczyło subiektywnej oceny stanu zdrowia po wykonaniu koronarografii i stwierdzeniu prawidłowego obrazu tętnic wieńcowych oraz zdiagnozowania w ciągu 2 lat nowej jednostki chorobowej. W IV etapie badania oceniono śmiertelność po 10 latach od rozpoczęcia obserwacji, wykorzystując bazę danych osobowych Departamentu Systemów

Państwowych Ministerstwa Cyfryzacji. Dodatkowo dzięki zasobom Warmińsko-Mazurskiego Ośrodka Badań Regionalnych Urzędu Statystycznego w Olsztynie uzyskano informację dotyczącą bezpośredniej przyczyny zgonu. Rozdział Materiał i metody uzupełnia opis przeprowadzonej analizy statystycznej. Prawidłowo przeprowadzona analiza statystyczna niewątpliwie podnosi wartość pracy. Należy podkreślić, że Doktorantka używa zaawansowanych metod statystycznych, w tym analizy wieloczynnikowej z zastosowaniem regresji logistycznej i analizy przeżycia.

Rozdział Wyniki jest prawidłowo napisany. Niemniej, nie jest wolny od pewnych uchybień - jego przejrzystość podniósłby podział na podrozdziały, a dane z tabel są powtarzane w tekście. Doktorantka do prezentacji wyników używa 30 tabel i 6 rycin. Szczególnie zainteresowała mnie próba identyfikacji czynników predykcyjnych braku zwężeń w tętnicach wieńcowych (Tabela 9). Istotnymi statystycznie czynnikami predykcyjnymi braku zwężeń w tętnicach wieńcowych okazały się: młodszy wiek, płeć żeńska, niższa wartość wskaźnika masy ciała, niższe stężenia hemoglobiny i fibrynogenu, brak nadciśnienia, cukrzyca, przebytego udaru mózgu bądź napadu przemijającego niedokrwienia mózgu, obecność migotania przedsionków, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc i wyższe stężenie cholesterolu HDL. Z kolei porównanie pacjentów z nieistotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych i prawidłowym obrazem tętnicy wieńcowych wykazało w pierwszej z podgrup: wyższy odsetek mężczyzn, straszny wiek, niższą liczbę płytek krwi, wyższe stężenie kreatyniny (z niższą szacowaną filtracją kłębuszkową), niższe stężenie cholesterolu HDL, wyższą częstość występowania nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii, cukrzyca, przewlekłej choroby nerek, przebytego udaru mózgu bądź napadu przemijającego niedokrwienia mózgu oraz niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (wszystkie w/w różnice były istotne statystycznie). Należy podkreślić wysoką częstość czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w populacji z prawidłowym obrazem tętnic wieńcowych (n=296), w tym m.in. nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia występowały odpowiednio u 78% i 56% pacjentów, a 49% chorych miało obciążony wywiad rodzinny. Wśród osób z prawidłowym obrazem tętnic wieńcowych w koronarografii zdecydowanie przeważały kobiety (208 vs. 88). Doktorantka przeprowadziła porównania między kobietami i mężczyznami w podgrupie z prawidłowym obrazem tętnic wieńcowych, ale zdaniem recenzenta uzyskane różnice są trudne do interpretacji, przy braku zaprezentowanych porównań dotyczących chorych ze zwężeniami w tętnicach wieńcowych. Następne porównanie dotyczy chorych z objawami ostrego zespołu wieńcowego (n=34) i stabilnej choroby wieńcowej (n=262) wśród populacji z prawidłowym obrazem tętnic wieńcowych w koronarografii. Pierwsza podgrupa charakteryzowała się rzadszym występowaniem nadciśnienia tętniczego, rzadziej obciążonym wywiadem rodzinnym, niższymi stężeniami hemoglobiny i cholesterolu HDL, wyższymi stężeniami

cholesterolu LDL i fibrynogenu oraz wyższą szacowaną filtracją kłębuszkową. Doktorantka przedstawiła także dane dotyczące sezonowości hospitalizacji pacjentów z prawidłowym obrazem tętnic wieńcowych w koronarografii. Jednak są one trudne do interpretacji z uwagi na niewielkie liczebności w poszczególnych miesiącach oraz brak analogicznych danych dla pacjentów ze zwężeniami w tętnicach wieńcowych. Jedynie u 37 (12,5%) pacjentów postawiono rozpoznanie najbardziej prawdopodobnej przyczyny zgłaszanych dolegliwości, w tym u 16 osób (5,41%) rozpoznano dławicę naczynioskurczową, u 4 osób kardiomiopatię Takotsubo (1,35%), u 9 pacjentów w angiografii opisano zwolniony przepływ w tętnicach wieńcowych (3,04%), a u 8 chorych uwidoczono mostek mięśniowy (2,7%). Doktorantka prezentuje także dane dotyczące chorób współistniejących u chorych z prawidłowym obrazem tętnic wieńcowych w koronarografii (ponownie dane trudne do interpretacji). Wśród chorych z prawidłowym obrazem tętnic wieńcowych, na podstawie przeprowadzonej po 2 latach po koronarografii ankiety 144 chorych określiło swoje samopoczucie jako lepsze po wykonaniu angiografii tętnic wieńcowych (48,6%), 13 pacjentów oświadczyło, iż czuje się gorzej (4,4%), a 97 osób nie odczuło żadnej różnicy (32,8%). W populacji chorych z prawidłowym obrazem tętnic wieńcowych w koronarografii po 2 latach od rozpoczęcia obserwacji odnotowano 4 zgony (1,35%), a po 10 latach zmarło 21 osób (7,1%). Wśród przyczyn zgonów dominowały nowotwory. Analiza chorych z prawidłowym obrazem tętnic wieńcowych w koronarografii wykazała znamienne wyższą śmiertelność 10-letnią u pacjentów z objawami ostrego zespołu wieńcowego niż u osób ze stabilną chorobą wieńcową (porównanie z wykorzystaniem analizy przeżycia). Dodatkowo osoby zmarłe w porównaniu do pacjentów żyjących, były starsze, miały wyższe prawdopodobieństwo choroby wieńcowej przed testem, częściej chorowały na migotanie przedsionków oraz charakteryzowały się chorą subiektywną oceną stanu zdrowia 2 lata po koronarografii.

Dyskusja jest napisana rzeczowo i w sposób niezwykle dojrzały. Towarzyszy jej omówienie i próba interpretacji uzyskanych wyników. Autorkę cechuje krytyczne podejście do własnego badania i uzyskanych wyników, co świadczy o jej dojrzałości naukowej. Bez wątplenia Doktorantka jest ekspertką w zakresie tematu swojej pracy doktorskiej i szczegółowo zna dostępną literaturę. Na końcu Dyskusji lek. Magdalena Róg-Makal sumiennie wymienia i omawia ograniczenia swojej pracy. Osobiście do ograniczeń badania dodałbym małą liczebność chorych w podgrupie z ostrym zespołem wieńcowym i prawidłowym obrazem tętnic wieńcowych w koronarografii.

Rozprawę kończy sześć prawidłowo sformułowanych wniosków, które odpowiadają celom pracy i uzyskanym wynikom.

Chciałbym podkreślić bardzo staranny dobór piśmiennictwa, które jest w pełni aktualne i zawiera 130 polsko- i anglojęzycznych pozycji. Format piśmiennictwa jest jednolity.

Rozprawa doktorska nie jest wolna od pewnych uchybień. Osobiście w tytule rozprawy zmieniałbym „z ostrym zespołem wieńcowym oraz stabilną chorobą wieńcową” na „z ostrym zespołem wieńcowym lub stabilną chorobą wieńcową”. Mimo że praca jest napisana poprawną polszczyzną i nie zawiera błędów ortograficznych, stylistycznych i językowych, to Doktorantkę cechuje luźne podejście do interpunkcji (przecinków brakuje np. na str. 26 przed i po wtrąceniu „przy zachowanej tolerancji wysiłku”, ponownie na str. 26 dwukrotnie przed „tj.”, na str. 29 przed „takim jak”, na str. 39 przed „a tym samym”, na str. 43 przed „powodują”, na str. 47 przed „jak i”, „ale”, „problemem”, na str. 48 przed „ale”, na str. 50 przed „w którym”, na str. 51 przed „a”, na str. 52 przed „które”, „tromboksanu”, „a także”). W kilku miejscach pomyłona jest kolejność cytowań np. na stronie 46 zamiast pozycji cytowań 71 i 72 powinny być pozycje 74 i 75, a wytyczne ESC dotyczące przewlekłych zespołów wieńcowych to pozycja piśmiennictwa nr 45, a nie 43 (strona 104). Na str. 32 zamiast „Knuuti X” powinien być wstawiony numer cytowania. Tabele na stronach 34 i 38 nie posiadają numerów oraz tytułów. Brakuje także wyjaśnień skrótów pod tabelą na stronie 38 oraz zastosowanej w pracy definicji hiperlipidemii. Zdanie na str. 26 [„Nie ma jednoznacznych danych, wskazujących na potrzebę (konieczność) takiego leczenia. (do przemyślenia to zdanie)"] prawdopodobnie umknęło końcowej korekcie rozprawy.

Podsumowując, rozprawę doktorską lek. Magdaleny Róg-Makal uważam za wyróżniającą się pracę doktorską. Poczynione obserwacje są ważne zarówno z poznawczego, jak i klinicznego punktu widzenia. Uchybienia pracy są nieliczne i nie wpływają istotnie na moją bardzo wysoką ocenę rozprawy. Rozprawa została oparta o bardzo wartościowy, głęboko przemyślany i perfekcyjnie zrealizowany projekt naukowy.

Oceniana rozprawa doktorska lek. Magdaleny Róg-Makal bezsprzecznie spełnia ustawowe kryteria rozprawy doktorskiej. Dlatego z pełnym przekonaniem wnoszę do władz Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie lek. Magdaleny Róg-Makal do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie z uwagi na wysoką wartość naukową i bardzo duży wkład pracy Doktorantki wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.

prof. dr hab. n. med.
Marek Kozłowski, FESC
specjalista chorób wewnętrznych
specjalista kardiolog
1743042

