Recenzja

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. med. 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."

Określenie *choroba niedokrwienna serca* kojarzy się zwykle z obecnością zwężających światło tętnic wieńcowych blaszek miażdżycowych. Ok. 10% chorych ma w badaniu koronarograficznym całkowicie prawidłowe („czyste") lub nieistotnie zmienione (redukcja światła o ≤ 50%) tętnice. Brak zmian w naczyniach wieńcowych stwierdza się zarówno w ostrych, jak i przewlekłych zespołach wieńcowych (stabilna choroba wieńcowa). W 2017 roku Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) wprowadziło w odniesieniu do zawału serca termin „zawał serca bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych" (MINOCA), zaś u chorych z cechami niedokrwienia bez zawału określenie INOCA. Postacie choroby wieńcowej z prawidłowymi naczyniami wieńcowymi wzbudzają szczególne zainteresowanie i nadal pozostają nie w pełni rozwiązaną zagadkę. Wbrew wcześniejszym opiniom, nowe dane wskazują, że należy traktować je poważnie i poświęcić pacjentom taką sama uwagę jak osobom z klasyczną chorobą wieńcową.Brak zmian w badaniu angiograficznym niesie też określone implikacje kliniczne. W wyjaśnieniu mechanizmów niedokrwienia i oceny czynnościowej przydatne mogą być nowe, nieinwazyjne metody obrazowania tętnic wieńcowych.

W świetle przedstawionych faktów podjęcie przez lek med. Magdalenę Róg-Makal problematyki chorych z chorobą wieńcową i prawidłowym obrazem angiograficznym naczyń wieńcowych, jako tematu rozprawy doktorskiej uważam za aktualne i celowe. Decydują o tym zarówno wartości praktyczne, jak i aspekty poznawcze, a badanie wpisuje się w nurt żywych dyskusji, toczących się na ten temat w piśmiennictwie.

Doktorantka zajęła się szczególną, słabo dotychczas poznaną grupą chorych, u których w koronarografii nie stwierdzono zmian w naczyniach wieńcowych lub zwężenia były nieistotne (nie przekraczały 50%). Klinicznie pacjenci prezentowali obraz przewlekłego (stabilna choroba wieńcowa) jak i ostrego zespołu wieńcowego (OZW). Najwięcej uwagi poświęciła osobomz całkowicie prawidłowym obrazem tętnic wieńcowych, definiowanym a priori, jako brak jakichkolwiek zauważalnych zmian w naczyniach wieńcowych. Szczegółowe cele rozprawy doktorskiej lek. Róg-Makal obejmowały:

-porównanie wybranych danych klinicznych i parametrów biochemicznych osobno w grupie pacjentów znieistotnymi zmianami miażdżycowymi oraz całkowicie prawidłowym obrazem naczyń wieńcowych.
- ocenę w podgrupie pacjentów z prawidłowym obrazem naczyń wieńcowych wartości badań nieinwazyjnych wykonanych w ramach kwalifikacji do diagnostyki inwazyjnej
- porównanie pacjentów z prawidłowym obrazem naczyń wieńcowych u których klinicznie rozpoznano przewlekły i ostry zespół wieńcowy
- ocenę wczesnego (po 2 latach) i odległego (po 10 latach) rokowania z określeniem przyczyny zgonu wg klasyfikacji ICD 10.

Praca została logicznie i precyzyjnie zaplanowana, a jej cele określone jasno i precyzyjnie. Stanowi ona jednoośrodkowe, obserwacyjne badanie,przeprowadzone kilkuetapowo, o charakterze retrospektywno-prospektywnym. W I etapie z 9150 osób, poddanych w Klinice Kardiologii Inwazyjnej USK w Białymstoku w latach 2008-2010 koronarografii doktorantka wyodrębniła 1100 chorych (12,1%), u których nie stwierdzono istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych.W oparciu o obraz angiograficzny podzieliła chorych na 2 grupy: 632 osób (6,9%) z nieistotnymi zwężeniami w naczyniach wieńcowych oraz 478 (5,2%) z całkowicie prawidłowym obrazem tętnic („czystymi naczyniami"). Dokonała charakterystyki porównawczej obu grup. Objęła ona wybrane czynniki demograficzne, kliniczne i biochemiczne. W kolejnym etapie u 296 osób z całkowicie prawidłowymi naczyniami wieńcowymi wydzieliła 262 z objawami przewlekłego zespołu wieńcowego oraz 34 z ostrym zespołem wieńcowym. Analizowała czynniki ryzyka, objawy kliniczne oraz wyniki nieinwazyjnych badań diagnostycznych kwalifikujących do diagnostyki inwazyjnej. W etapie III po 2 latach od hospitalizacji przeprowadziła, subiektywną ocenę stanu zdrowia pacjentów, posługując się metodę ankietową. W etapie IV po 10 latach wykorzystując dane Departamentu Systemów Państwowych Ministerstwa Cyfryzacji oceniła śmiertelność i rokowanie. Dodatkowo z zasobów danych Warmińsko-Mazurskiego Ośrodka Badań Regionalnych uzyskała informacje na temat bezpośredniej przyczyny zgonu (klasyfikacja ICD-10).Na przeprowadzenie badań uzyskała zgodę lokalnej Komisji Bioetycznej.

Analiza statystyczna została przeprowadzona z zastosowaniem nowoczesnych, adekwatnych metod.

Lek. Róg-Makal wykazała, żechorzy bez istotnych zmian w tętnicach wieńcowych stanowili 12% z ponad 9 tys. poddanych koronarografii. Jest to odsetek porównywalny z danymi z literatury, przy czym podawana w piśmiennictwie częstość waha się w szerokich

granicach od 1-30%. Należy docenić trud doktorantki, konieczny do opracowania tak dużego, kilkutysięcznego materiału. Za istotne uważam stwierdzenie, że w przeciwieństwie do chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi kierowanych na koronarografię, u których odsetek osób z prawidłowymi naczyniami wieńcowymi był niewielki, co 3-ci pacjent ze stabilną chorobą wieńcową nie miał istotnych zmian w tętnicach wieńcowych. Obserwacja ta ma ważne implikacje praktyczne. Oznacza, że w przypadku stabilnej choroby wieńcowej dostęp do nieinwazyjnych badań pozwalających na tym etapie jednoznacznie zakończyć diagnostykę, wykluczając istotne zmiany w naczyniach był niewystarczający. Obecnie, po 10 latach,znacznie lepsza jest możliwość wykonania badań obrazowych (angioTK, MRI, SPECT) w ramach ambulatoryjnej diagnostyki choroby wieńcowej.Na konieczność optymalizacji procesu diagnostycznego w przewlekłych zespołach wieńcowych zwracają również uwagę najnowsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) z 2019 roku. Ich celem jest ograniczenie wyników fałszywych.

Doktorantka ustaliła, że pacjenci z nieistotnymi zmianami w tętnicach wieńcowych mieli w porównaniu do osób z całkowicie prawidłowymi tętnicami gorszy profil metaboliczny oraz więcej czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. W obu grupach przeważały kobiety, ale ich odsetek był wyższy u osób z prawidłowym obrazem tętnic wieńcowych. Chorzy z prawidłowymi naczyniami byli młodsi. Metodą wieloczynnikowej regresji logistycznej doktorantka ustaliła, że wraz z wiekiem (co 10 lat) rosło prawdopodobieństwo zmian w tętnicach wieńcowych. Co ciekawe, prawidłowy obraz naczyń wieńcowych był bardziej prawdopodobnyw przypadku obecności POHP, migotania przedsionków oraz wyższego BMI i poziomu HDL cholesterolu. Osoby z prawidłowymi naczyniami wieńcowymi charakteryzowały się wyższym stężeniem HDL-C, niższym poziomem trójglicerydów, większą liczbę płytek krwi i filtrację kłębuszkową.

W populacji pacjentów z prawidłowym obrazem tętnic wieńcowych, zgodnie z danymi z piśmiennictwa, dominowały kobiety, choć podawane w literaturze wartości procentowe odnośnie przewagi liczebnej kobiet są różne. W materiale lek. Róg- Makal stanowiły one prawie 70% i w chwili badania były istotnie starsze od mężczyzn.

U osób z prawidłowym obrazem tętnic wieńcowych najczęściej współistniejącymi czynnikami ryzyka było nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia oaz obciążony wywiad rodzinny w kierunku chorób układu sercowo-naczyniowego. W podgrupie bez zmian w naczyniach wieńcowych brak czynników ryzyka doktorantka stwierdziła u ok. 5% pacjentów, 1 czynnik ryzyka obecny był u prawie 20% osób z „czystymi naczyniami", 2 czynniki ryzyka współistniały u 30% badanych. Dane te różnią się od wyników programu WOBASZ I i II

uważanego za jedno z najlepszych w kraju badań populacyjnych ostatnich lat. W badaniu tym 1 lub 2 czynniki ryzyka wystąpiły u większego odsetka osób - około połowy badanych. Z kolei różni autorzy u pacjentów z prawidłowym angiograficznym obrazem naczyń wieńcowych zwracają uwagę na zróżnicowany profil metaboliczny, zmienna częstość występowania poszczególnych czynników ryzyka lub przewagę jednego z nich, często uwarunkowaną szerokością geograficzną.

Oceniając charakter zgłaszanych przed koronarografia dolegliwości bóle dławicowe występowały u wysokiego ponad 80% odsetka chorych z prawidłowymi naczyniami wieńcowymi. Najczęściej były to dolegliwości klasy III lub II/III wg CCS. Ok. 40% zgłaszało spoczynkowe bóle w klatce piersiowej.Na dolegliwości spoczynkowe znamiennie częściej skarżyli się mężczyźni,u kobiet istotnie częściej występowały bóle wysiłkowe.Tak więc dolegliwości bólowe, uważane za klasyczne kryterium diagnostyczne choroby wieńcowej były u chorych bez zmian w naczyniach wieńcowych mało specyficzne a nawet mylące w postawieniu rozpoznania.

Oceniane prawdopodobieństwo choroby wieńcowej przed testem wysiłkowym (PTP); wykazało u wszystkich kobiet oraz ponad 90% mężczyzn umiarkowane jej prawdopodobieństwo. U 8% mężczyzn ryzyko było wysokie.Warto podkreślić, że na odrębności w diagnostyce i terapii choroby wieńcowej u kobiet zaczęto zwracać uwagę stosunkowo niedawno, dopiero w końcu ubiegłego wieku. Obecnie dużo więcej wiemy na ten temat.

Pacjenci z objawami stabilnej choroby wieńcowej (przewlekłego zespołu wieńcowego) w porównaniu do osób z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) byli młodsi, dominowały kobiety, więcej osób miało nadciśnienie tętnicze oraz obciążony wywiad rodzinny.

W niezbyt licznej grupie pacjentów z OZW doktorantka stwierdziła istotnie wyższe stężenie cholesterolu LDL oraz niższe stężenie frakcji HDL cholesterolu. Osoby z OZW miały również wyższe stężenie fibrynogenu. Najczęstszą rozpoznaną przyczyną zgłaszanych dolegliwości była dławica naczynioskurczowa, u części chorychobserwowano zwolniony przepływ w tętnicach wieńcowych, mostek mięśniowy oraz zespół *takotsubo.*

Wartościowy element pracy doktorskiej lek. Róg-Makal stanowiło przeprowadzenie w 2 lata po koronarografii badania ankietowego. Odpowiedź uzyskała od 86% ankietowanych, co uważam za wynik satysfakcjonujący. Prawie połowa chorych z prawidłowymi naczyniami wieńcowymi zgłosiła subiektywną poprawę stanu zdrowia. Wydaję się to naturalne. Myślę, że samo stwierdzenie braku zmian w tętnicach wieńcowych wpłynęło korzystnie na poprawę samopoczucia pacjentów. 38% ankietowanych nie odczuło różnicy w

stanie zdrowia. Pogorszenie sygnalizowało tylko 4,4% osób. Ankieta dostarczyła ciekawych informacji dotyczących nowych jednostek chorobowych rozpoznanych od czasu koronarografii. Stwierdzono je u ponad 16% osób, w tym 4 przypadki choroby nowotworowej. Analiza statystyczna wykazała istotnie lepszą subiektywną ocenę stanu zdrowia u pacjentów, u których nie zdiagnozowano nowej jednostki chorobowej.

Za szczególnie ważne i interesujące uważam wyniki 10 letnichobserwacji odległych, tym bardziej że doktorantce udało się jej dotrzeć do informacji o bezpośredniej przyczynie zgonu. Wykazały one niską śmiertelność, zmarło łącznie21 osób (7,1%), ponad połowa z powodu choroby nowotworowej. Chorzy, którzy zmarli byli starsi,częściej występowało u nich migotanie przedsionków. Mieli większe kliniczne prawdopodobieństwo choroby przed testem wysiłkowym (PTP), a po 2 latach ich subiektywna ocena stanu zdrowia była gorsza w porównaniu do początku badania.

Należy podkreślić dobre rokowanie u pacjentów z prawidłowym obrazem tętnic wieńcowych i objawami stabilnej choroby wieńcowej, wśród których śmiertelność w ciągu dekady wyniosła 5.7%. U chorych z OZW odnotowano trzykrotnie więcej zgonów, zmarło 17,6% osób. Nie jest zaskoczeniem, że rokowanie chorych z potwierdzoną angiograficznie chorobą wieńcową jest gorsze, aczkolwiek zastanawiający wydaje się fakt, że rokowanie chorych po przebytym OZW z prawidłowym obrazem naczyń wieńcowych pozostaje niepewne. Za uzasadniony uważam, wynikający z pracy postulat doktorantki, aby tej grupie chorychpoświęcić więcej uwagi. Ponieważ częstą przyczynę zgonu stanowiły choroby nowotworowe wymagają oni dokładniejszej diagnostyki z wykorzystaniem zaawansowanych badań dodatkowych, w zakresie innych układów i narządów. Praktyka kliniczna pokazuje, iż w ciągu ostatnich kilku lat diagnostyka tej grupy chorych pozostawia sporo pytań bez odpowiedzi.

Układ pracy liczącej 135 stron druku komputerowego, składającej się z 9 rozdziałów, wykazu skrótów, polskiego i angielskiego streszczenia, spisu tabel i rycin oraz piśmiennictwa jest typowy.

We wstępie doktorantka przedstawia epidemiologię choroby wieńcowej, omawia czynniki ryzyka, klasyfikację, charakteryzuje diagnostykę i leczenie. Za szczególnie ważny uważam rozdział dotyczący ostrych zespołów wieńcowychbez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach. Przedstawiona w nim została epidemiologia, obraz kliniczny, diagnostyka oraz rokowanie i leczenie. Doktorantka scharakteryzowała szczególne postacie OZW jak zespół *takotsubo* i *Kounisa*. Moim zdaniem z części informacji obszernego, liczącego ponad 50 stron wstępu, można zrezygnować, gdyż powtarzają znane dane podręcznikowe.

Cele pracy określne zostały jasno i precyzyjne, znajdują uzasadnienie zarówno z punktu widzenia poznawczego jak i praktycznego. Starannie opracowane wyniki, zilustrowano w postaci 6 rycin i 30 tabel.

W dyskusji doktorantka uzasadnia potrzebę podjętych badań. Omawia uzyskane wyniki i porównuje je z innymi publikowanymi. Na koniec wymienia ograniczenia własnego badania. Podkreśla, jednoośrodkowy, obserwacyjny, bez randomizacji retrospektywno-prospektywny jego charakter. Zwraca uwagę, na ograniczony w latach 2008-2010 dostęp do nieinwazyjnych badań w ramach ambulatoryjnej diagnostyki choroby wieńcowej np. SPECT. Mniejsze były także możliwości dodatkowej diagnostyki w trakcie hospitalizacji; wykorzystanie tomografii komputerowej czy rezonansu magnetycznego oraz IVUS czy FFR. Badanie podmiotowe zostało przeprowadzone przez różnych lekarzy, co mogło być źródłem różnej oceny.

Uważam, że dyskusja jest rzeczowa i prowadzona na odpowiednim poziomie. Z pracy wynikają logiczne wnioski odpowiadające na postawione w celach pytania.Piśmiennictwo zawiera 130 aktualnych, prawidłowo dobranych i wykorzystanych pozycji.

Za najcenniejsze w recenzowanej pracy, uważam podjęcie ciekawego, mało jeszcze poznanego, a w wielu aspektach kontrowersyjnego tematu jakim jest choroba niedokrwienna serca z prawidłowym obrazem angiograficznym naczyń wieńcowych. Objęcie badaniem obszernej liczącej ponad 9 tys chorych populacji pozwoliło na określenie częstości tego zjawiska w krajowych warunkach, codziennej praktyki klinicznej. Uzyskane przez doktorantkę wyniki wskazały na istniejące wówczas ograniczenia w diagnostyce przewlekłych zespołówwieńcowych, konieczne jest zmniejszenie ilości wyników fałszywych.

Wartościowym elementem pracy było przeprowadzenie w 2 lata po koronarografii badania ankietowego oceniającego stan chorych oraz nowe jednostki chorobowe rozpoznane od czasu koronarografii. Za najważniejsze, moim zdaniem, uważam wnioski wynikające z10-letnich obserwacji odległych, tym bardziej że doktorantce udało się dotrzeć do informacji o bezpośredniej przyczynie zgonu. Zasygnalizowały one problem choroby nowotworowej w tej grupie chorych, na którą zmarła ponad połowa osób. Dane te wymagają weryfikacji w dalszych badaniach.

Zwraca uwagę solidny, oparty na gruntownych podstawach klinicznych warsztat pracy, co jest z pewnością zasługą doktorantki, ale wynika też z osoby promotora.

W podsumowaniu uważam, że doktorantka wywiązała się ze swojego zadania szczegółowo charakteryzując grupę chorych z chorobą wieńcową, u których nie stwierdza się istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych. Umiejętnie połączyła analizę

retrospektywną z obserwacjami prospektywnymi. Szczególną uwagę poświęciła pacjentom z całkowicie prawidłowymi tętnicami wieńcowymi, którzy nadal stanowią przedmiot specjalnego zainteresowania i licznych kontrowersji. Wykazała przy tym umiejętność właściwego podejścia i analizy problemu klinicznego oraz samodzielnego jego rozwiązania, a także niezbędną dojrzałość i krytycyzm naukowy.

Rozprawa lek. med. Róg-Makal budzi zainteresowanie, co wynika z aktualności omawianej tematyki jak i znaczenia klinicznego. Brak istotnych zmian w naczyniach wieńcowych u chorych z chorobą niedokrwienną serca nadal stanowi dla kardiologa wyzwanie, niosąc ze sobą określone implikacje kliniczne.

Z przyjemnością stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji dysertacja lek. med. Magdaleny Róg-Makal spełnia warunki stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych. Upoważnia mnie to do przedstawienia Kolegium Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosku o dopuszczenie kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Białystok 10.09. 2020