wpłynęło 07.07.2017 r.

Warszawa, dnia 24.06.2017 r.

Ppłk dr hab. n. med. Mirosław Dziekiewicz
Kierownik Kliniki Chirurgii
Naczyniowej & Endowaskularnej WIM
Szaserów 128, 04-141 Warszawa

Ocena

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

Autor rozprawy: lek. Piotr Nikodem Rudziński

Tytuł:

Ocena bezpieczeństwa i efektywności tomografii komputerowej tętnic wieńcowych, jako pierwszego badania obrazowego w diagnostyce chorych ze wskazaniami do inwazyjnej koronarografii z powodu podejrzenia istotnych zmian w tętnicach wieńcowych.

Promotor: dr hab. n. med., prof. nadzw. IK Mariusz Kruk

Badanie arteriograficzne w tomografii komputerowej jest obecnie złotym standardem w diagnostyce w wielu obszarach naczyniowych. Wcześniejsze wersje tomografów komputerowych posiadały mniejszą rozdzielczość oraz w sposób mniej doskonały odwzorowywały szczególnie tętnice o małych średnicach. Dodatkowym problemem były również nasilone zmiany miażdżycowe, których obecność zafałszowywała rzeczywisty obraz naczyń faktyczne światło przepływu i stopień zwężenia. Najnowsze tomografy są już wyposażone w oprogramowanie pozwalające na zlikwidowanie zakłóceń jakie dawały zwapniałe blaszki miażdżycowe oraz stenty. Ta ostatnia modyfikacja sprawia, że wciąż badanie to wydaje się być bardzo pomocne

w diagnostyce naczyń. Od zawsze jednak było ono obarczone z jednej strony wpływem szkodliwego działania promieniowania jonizującego jak i środków kontrastowych. I znów – najnowsze tomografy komputerowe pozwalają na zminimalizowanie obu tych uciążliwości. W piśmiennictwie tomografia komputerowa w aspekcie oceny tętnic wieńcowych pojawia się już w 1977 roku *(*Powell WJ Jr, wittenberg J, Maturi RA, Dinsmore RE, Miller SW. Detection of edema associated with myocardial ischemia by computerized tomography in isolated, arrested canine hearts. Circulation. 1977 Jan;55(1):99-108)*. Najświeższa praca z tego obszaru pochodzi z tego roku. Jak widać temat ten jest obszernie analizowany i stale aktualny.

Problem rozdzielenia procedury diagnostycznej od diagnostycznej i leczącej jest bardzo ciekawy. Znajduje swoje umocowanie w znacznie szerszym wymiarze niż tylko dziedzina kardiologii. Oprócz powikłań przypisanych czysto do koronarografii, nie bez znaczenia występują również inne. Wszelkiego typu manipulacje w obszarze łuku aorty skutkują cichą embolizacją u ponad 90% chorych. Dotyczy to wszystkich typów operacji małoinwazyjnych wykonywanych przez kardiologów, radiologów i chirurgów naczyniowych. W tym samym czasie można się liczyć z wystąpieniem 3-5% udarów będących następstwem nawigowania prowadnikami i cewnikami w łuku aorty. Inne powikłania związane z dostępem naczyniowym jak uszkodzenia tętnicy promieniowej, jej okluzja, krwiaki, tętniaki rzekome, przetoki tętniczo-żylne, rozwarstwienia - mogą wystąpić w różnych obszarach naczyniowych, w zależności od wyboru drogi dostępu. Dlatego myśląc nawet tylko o tych chorych, którzy unikną konieczności koronarografii warto wykonywać badanie diagnostyczne pozwalające na wyodrębnienie tej grupy, u której dalsze inwazyjne postępowanie będzie konieczne. Jednak takie podejście do tematu diagnostyki i leczenia powinno być możliwe tylko w ośrodkach o najwyższym stopniu referencyjności, gdzie protokół przeprowadzania badania jest prawidłowo wykonywany i przestrzegany, a ocena badania obrazowego dokonywana przez doświadczony zespół specjalistów. Czy będą to członkowie zespołu „*Heart Team*", czy innego, który odpowiada za chorego od początku do końca – to zależy już od struktury wewnętrznej instytucji.

Wybór tematu rozprawy na stopień doktora nauk medycznych uważam za słuszny. Problematyka jest aktualna ma interdyscyplinarny charakter, a wyniki i wnioski mogą mieć praktyczne, kliniczne zastosowanie.

Przedstawiona do oceny praca została zredagowana i wydana w formie ogólnie przyjętej, charakterystycznej dla rozpraw na stopień doktora nauk medycznych. Została napisana z prawidłowym zastosowaniem nazewnictwa. Wyjątkiem jest używanie **angio-TK**, które powinno być zastąpione określeniem „arteriografii w tomografii komputerowej" lub „oceną tętnic wieńcowych w tomografii komputerowej z kontrastem". Podobnie określenie **diagnostyki anatomicznej** nie brzmi mi dobrze. Anatomia jest nauką ścisłą i w jakimś sensie zamkniętą. To co badamy to są już odchylenia, które związane są z patologią - charakterystyczną dla określonych chorób. W tym wypadku mówimy o *zmianach miażdżycowych w tętnicach wieńcowych*. Dodatkowo drobne uwagi bardziej edytorskie, związane z brakiem spacji, dodatkowymi znakami w tekście np. piśmiennictwie, których tam być nie powinno.

Praca zawiera na 90 stronach, 10 Rozdziałów plus Spis tabel i rycin, Bibliografia i Streszczenie w języku angielskim.

1. WSTĘP

Wstęp jest wartościowym przeglądem aktualnego piśmiennictwa z uwzględnieniem rysu historycznego. Zawiera definicję choroby wieńcowej, problemy diagnostyczne, powikłania i możliwości ich zminimalizowania oraz znaczenie kliniczne będące jednocześnie wyjaśnieniem zasadności proponowanych badań.

2. Hipotezy badawcze i cele pracy

Zostały przedstawione w sposób jasny, dobrze umotywowany i określony jednoznacznie wskazując na bardzo dobre przemyślenie badania jako całościowego eksperymentu mającego przynieść odpowiedź na stawiane pytania.

3. MATERIAŁ I METODYKA BADAŃ

Badanie zaplanowano jako randomizowane, otwarte („open-label"), prowadzone w dwóch równoległych grupach: nowa nieinwazyjna strategia diagnostyczna (angio-TK) *versus* standardowa inwazyjna strategia diagnostyczna (IK).

Analizie klinicznej poddano 120 chorych kwalifikujących się do diagnostyki inwazyjnej z powodu podejrzenia choroby wieńcowej (określonego na podstawie obowiązujących wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2013 roku dotyczących postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej). Chorzy zostali losowo przypisani do 2 grup: ścieżki diagnostycznej z zastosowaniem angio-TK jako pierwszego badania anatomicznego w ocenie tętnic wieńcowych (60 chorych) *versus* klasycznej ścieżki diagnostycznej z zastosowaniem inwazyjnej koronarografii (60 chorych). Badanie TK wykonywano w warunkach ambulatoryjnych, koronarografia wiązała się z hospitalizacją chorych. Pacjenci zakwalifikowani do leczenia zachowawczego choroby wieńcowej po wykonaniu diagnostycznej, ambulatoryjnej tomografii komputerowej tętnic wieńcowych nie byli hospitalizowani. U każdego chorego wykonano spoczynkowe badanie elektrokardiograficzne oraz badania laboratoryjne krwi celem oznaczenia morfologii, lipidogramu, hsCRP, kreatyniny, poziomu glukozy i hemoglobiny glikowanej. Wszyscy pacjenci zostali scharakteryzowani pod kątem występowania tradycyjnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych: wskaźnika masy ciała (BMI), nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii, cukrzycy, wywiadu palenia tytoniu oraz obciążonego wywiadu rodzinnego w kierunku choroby wieńcowej. Uczestnicy badania zostali poddani obserwacji pod kątem wystąpienia punktów końcowych w okresie cyklu diagnostyczno-terapeutycznego, tzn. od pierwszego badania obrazowego tętnic wieńcowych do upływu trzech miesięcy lub do wykonania ostatniej procedury diagnostycznej, czy terapeutycznej (np. ostatni test czynnościowy, ostatnia angioplastyka wieńcowa zaplanowana na podstawie wyjściowego badania anatomicznego tętnic wieńcowych lub operacja pomostowania aortalno-wieńcowego). Celem określenia pierwszorzędowych punktów końcowych skontaktowano się z chorymi telefonicznie lub umówiono wizyty kontrolne.
Protokół tak skonstruowanego badania uzyskał akceptację Komisji Bioetycznej przy IK w Aninie.

4. Metody statystyczne

Pierwszorzędowa analiza statystyczna została przeprowadzona według zasady „intention to treat". Charakter rozkładu został oceniony za pomocą testu D'Agostino-Pearson'a. Zmienne ciągłe o rozkładzie normalnym zostały porównane testem t-Studenta oraz przedstawione za pomocą średnich arytmetycznych

z odchyleniami standardowymi. Zmienne ciągłe o rozkładzie nieregularnym zostały porównane testem Mann-Whitney'a oraz przedstawione w postaci median z dolnym i górnym kwartylem. Zmienne kategoryzowane były porównane testem chi-kwadrat lub dokładnym testem Fischer'a oraz przedstawione w formie procentowej jako częstości względne i bezwzględne. Wszystkie analizy statystyczne zostały przeprowadzone przy pomocy oprogramowania MedCalc® Statistical Software version 15.11.4 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium).

Pierwszorzędowe punkty końcowe określono jako: 1. liczba procedur inwazyjnych (łącznie IK, PCI, CABG), 2. liczba inwazyjnych koronarografii niezakończonych interwencją, 3. wystąpienie złożonego punktu końcowego (zawał serca, śmierć, ostry zespół wieńcowy, nieplanowana rewaskularyzacja wieńcowa, hospitalizacja z powodu chorób układu sercowo- naczyniowego, udar mózgu), 4. objętość kontrastu i 5. dawka promieniowania zastosowane do diagnostyki i ewentualnej interwencji.

5. WYNIKI - zostały przedstawione w klasycznej formie tabel, rycin i opisów.

6. DYSKUSJA

Jest głównie omówieniem otrzymanych wyników. Przy odnoszeniu otrzymanych wyników do piśmiennictwa widać, że Doktorant dysponuje nie tylko wiedzą teoretyczną, ale ma duże własne przemyślenia i doświadczenie praktyczne. W pełni podzielam krytyczną ocenę Autora inwazyjnych badań diagnostycznych, nie kończących się procedurami leczniczymi. Dodatkowo Autor zwraca słusznie uwagę na problem właściwej oceny i interpretacji badań obrazowych tętnic wieńcowych.

7. Ograniczenia badania

Zawierają gównie cztery problemy:

1. Jest to badanie otwarte, więc dalsze leczenie może być ściśle związane z wybraną metodą diagnostyczną
2. Mała liczebność grup
3. Wykluczenie z badania chorych z NN

4. Badanie tak zaplanowane może być wykonywane tylko w ośrodku o najwyższym stopniu referencyjności.

6.WNIOSKI

Wyrażone w dziewięciu punktach korespondują z założeniami i celami opracowania. Dodatkowo w tym paragrafie zamieszczony jest poniżej komentarz. W zasadzie wnioski można zredukować do mniejszej liczby punktów, gdyż częściowo zawierają one powtórzenie wyników.

8.PIŚMIENNICTWO

Znaczącą wartością pracy jest zbiór piśmiennictwa. W zdecydowanej większości aktualny, obejmujący 79 pozycji. Cieszy fakt, że w większości są to bardzo aktualne prace. Również ilościowo nie jest ich za dużo, co może przemawiać za tym, że faktycznie sięgnięto po prace, które w sposób istotny ukierunkowały i zainspirowały twórczo Autora.

Reasumując – lek. Piotr Nikodem Rudziński podjął w swojej rozprawie ważne kliniczne zagadnienie, którego poznanie ma znaczenie w codziennej praktyce, zwłaszcza dla chorych, którzy w sposób jednoznaczny mogą uniknąć niepotrzebnych i stale związanych z dużym ryzykiem koronarografii. Opracował je w sposób naukowo właściwy, wykazując dużą wiedzę zakresu intensywnej opieki medycznej.

Poczynione z obowiązku recenzenta uwagi i zapytania nie obniżają mojej pozytywnej oceny całości pracy i uznania - dla jej Autora.

Uważam, że praca pt.

Ocena bezpieczeństwa i efektywności tomografii komputerowej tętnic wieńcowych, jako pierwszego badania obrazowego w diagnostyce chorych ze wskazaniami do inwazyjnej koronarografii z powodu podejrzenia istotnych zmian w tętnicach wieńcowych.

ma cechy rzetelnego opracowania naukowego o istotnej wartości praktyczno – klinicznej i odpowiada wymaganiom stawianym rozprawom na stopień Doktora Nauk Medycznych.

Powołując się na Ustawę o Tytule i Stopniach Naukowych wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Kardiologii w Aninie o przyjęcie rozprawy

lek. Piotra Nikodema Rudzińskiego

i uznanie jej za podstawę przewodu doktorskiego.

Praca spełnia kryteria jej wyróżnienia.

Mirosław Dziekiewicz