Klinika Kardiologii Inwazyjnej
z OIOK i Pracownią Hemodynamiki
Uniwersytecki Szpital Kliniczny
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 24A
15-276 Białystok

Departament of Invasive Cardiology
Medical University of Białystok
24A Maria Skłodowska-Curie Str.
15-276 Białystok

Tel. +48 85 7468496, fax. +48 85 7468828,
e-mail: kki@umb.edu.pl
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Sławomir Dobrzycki

Białystok 12. 03. 2017

Klinika Kardiologii Inwazyjnej

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Ocena rozprawy doktorskiej lek. med. Rafała Wolnego

"Tomografia komputerowa tętnic wieńcowych u pacjentów poddawanych zabiegom rewaskularyzacyjnym"

Choroby układu sercowo-naczyniowego nadal pozostają główną przyczyną zgonów w krajach rozwiniętych. Z grupy tej choroba niedokrwienna serca, w różnych jej postaciach, pozostaje najczęstszą przyczyną umieralności. W przedziale czasowym ok. 20 lat, od lat sześćdziesiątych do osiemdziesiątych obserwowano liniowy przyrost śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Zrozumienie patogenezy miażdżycy, wyodrębnienie czynników ryzyka choroby wieńcowej, spowodował spłaszczenie wzrostu krzywej śmiertelności, obserwowany po 1980 roku. Wprowadzenie skutecznych leków i metod leczenia choroby wieńcowej spowodował, obserwowany od lat dziewięćdziesiątych, powolny spadek częstości zgonów sercowo-naczyniowych. Skuteczna walka z chorobą wieńcową z pewnością przyczynia się do obniżenia śmiertelności oraz skutkuje wzrostem długości życia ludzi w krajach rozwiniętych. Pacjenci z chorobą wieńcową stanowią grupę wysokiego ryzyka, dlatego też wczesne rozpoznanie choroby wieńcowej, wdrożenie zasad prewencji wtórnej, zastosowanie optymalnej farmakoterapii i wykonanie rewaskularyzacji wieńcowej w optymalnym okresie są kluczowe dla wydłużenia życia tej grupy chorych.

Problematyka nowoczesnej diagnostyki choroby wieńcowej jest przedmiotem rozprawy doktorskiej lekarza Rafała Wolnego pt. "Tomografia komputerowa tętnic wieńcowych u pacjentów poddawanych zabiegom rewaskularyzacyjnym". Temat rozprawy doktorskiej uważam za aktualny i ważny, miejsce pracy doktoranta w Klinice Kardiologii Interwencyjnej i Angiologii Instytutu Kardiologii w Warszawie, kierowanej przez Prof. Adama Witkowskiego gwarantuje zapewnienie optymalnych warunków do realizacji tego projektu.

Przedstawiona mi do recenzji praca lekarza medycyny Rafała Wolnego pt. "Tomografia komputerowa tętnic wieńcowych u pacjentów poddawanych zabiegom rewaskularyzacyjnym" jest

starannie przygotowanym 126 stronicowym, edytowanym komputerowo manuskryptem. Rozprawa zawiera 20 tabel, 29 rycin i 140 pozycji właściwie dobranego piśmiennictwa. Rozprawa doktorska składa się z dwóch, tematycznie powiązanych części. W części pierwszej pracy doktorant bada przydatność kalkulacji stopnia zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych w oparciu o wielorzędową tomografię komputerową (CTA), uzyskane wyniki porównuje z inwazyjną koronarografią, jako metodą referencyjną. Do oceny zaawansowania miażdżycy autor stosuje skalę Syntax. Druga część dotyczy zastosowania CTA w planowaniu zabiegów przezskórnych interwencji wieńcowych (PCI) w rozwidleniach tętnic wieńcowych, czyli bifurkacjach. Doktorant zamieścił streszczenia pracy w języku polskim i angielskim. Wyniki obu części dysertacji zostały opublikowane w renomowanych czasopismach posiadających *Impact Factor*:

1. Wolny R, Jastrzębski J, Szubielski M, et al. Coronary computed tomography angiography for the assessment of SYNTAX score. Kardiologia Polska. 2016;74:40-46.
2. Wolny R, Pręgowski J, Kruk M, et al. Computed tomography angiography versus angiography for guiding percutaneous coronary interventions in bifurcation lesions - A prospective randomized pilot study. Journal of Cardiovascular Computed Tomography. Article in press. DOI: 10.1016/j.jcct.2017.01.002.

We wstępie pracy doktorant zapoznaje czytelnika z metodami obrazowania tętnic wieńcowych. Szczegółowo analizuje zalety i ograniczenia inwazyjnej angiografii tętnic wieńcowych oraz tomografii komputerowej tętnic wieńcowych (CTA). Drugą część wstępu stanowią rozważania dotyczące kwalifikacji pacjentów do zabiegów przezskórnych interwencji wieńcowych. W oparciu o właściwie dobrane pismiennictwo oraz wytyczne towarzystw naukowych doktorant dokonuje przeglądu wskazań do zabiegów rewaskularyzacyjnych mięśnia sercowego. Ta część pracy jest napisana w sposób przejrzysty, zrozumiały i właściwie przygotowuje do lektury kolejnych rozdziałów rozprawy.

Doktorant sformułował dwa główne cele badawcze:

1. Cel części pierwszej:

   Ocena przydatności tomografii komputerowej tętnic wieńcowych do obliczania SYNTAXScore w porównaniu z koronarografią jako metodą referencyjną.
2. Cel części drugiej:

   Ocena przydatności tomografii komputerowej tętnic wieńcowych w planowaniu przezskórnych interwencji wieńcowych zwężeń typu bifurkacji.

Każda część rozprawy poprzedzona jest teoretycznym wprowadzeniem do analizowanego tematu. W części pierwszej autor szczegółowo opisuje zastosowanie skali Syntax Score. Dużo miejsca poświęca problemowi właściwej oceny zaawansowania choroby wieńcowej w oparciu o Syntax Score.

Autor dostrzega zalety takiej kwalifikacji, gdyż jako jedyna metoda pozwala na ilościową ocenę stopnia złożoności zmian w tętnicach wieńcowych, co jest bezcenne przy kwalifikacji chorych do różnych metod rewaskularyzacji. Wraz z rozwojem metody koronarografii nieinwazyjnej przy pomocy tomografii komputerowej, wprowadzeniem coraz nowocześniejszych urządzeń, stała się możliwa nieinwazyjna ocena zaawansowania choroby wieńcowej, wraz z kalkulacją Syntax Score.

Rozumiejąc istotę problemu, trudności analizy Syntax Score i zmienności uzyskiwanych wyników, przy analizie przez doświadczonych kardiologów, doktorant zaproponował właściwą metodologię prowadzenia badania. Zarówno obrazy koronarograficzne jak i CTA były analizowane przez dwóch doświadczonych lekarzy w 10-tygodniowych odstępach, co pozwoliło zminimalizować błędy interpretacyjne. Do porównania wyników zastosowane zostały adekwatne metody statystyczne. Wartości Syntax Score były znamiennie wyższe przy analizie CTA (11,5 vs 16,0. P<0,001). Korelacja wyników umiarkowana (R=0,36). Powtarzalność wyników w poszczególnych tercylach była również umiarkowana. Powtarzalność wyników Syntax Score w odstępach czasowych obu metod była natomiast lepsza.

W oparciu o uzyskane wyniki doktorant sformułował 5 wniosków:

1. CTA stanowi wiarygodną metodę rozpoznawania istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych u pacjentów z wielonaczyniową chorobą wieńcową lub zwężeniem pnia LTW w odniesieniu do koronarografii, jako metody referencyjnej.
2. CTA pozwala na obliczenie SYNTAXScore, którego wartość jest zawyżona w porównaniu z wartością uzyskaną na podstawie koronarografii, a korelacja i powtarzalność wyników jest umiarkowana.
3. Zmienność wyników SYNTAXScore uzyskanych przez różnych obserwatorów jest duża, niezależnie od tego, czy jest obliczany na podstawie CTA, czy koronarografii.
4. Szacowanie SYNTAXScore na podstawie CTA w praktyce klinicznej powinno być ostrożne, wykonywane wyłącznie przez doświadczonych obserwatorów ze świadomością ograniczeń, jakie niesie za sobą to postępowanie.
5. W przyszłości funkcjonalny SYNTAXScore (FSS) może być obliczany na podstawie badania CT-FFR.

Ostatni wniosek nie wynika z przeprowadzonych badań, wskazuje natomiast na możliwości oceny funkcjonalnego SyntaX Score w oparciu o kalkulację FFR metodą tomografii komputerowej.

Druga część rozprawy, opublikowana w renomowanym czasopiśmie *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, dotyczy przydatności CTA w planowaniu zabiegów PCI w bifurkacjach tętnic wieńcowych. We wprowadzeniu do tej części pracy autor opisuje specyfikę zmian miażdżycowych w bifurkacjach oraz przybliża techniki złożonych zabiegów PCI (complex PCI)

dedykowanych bifurkacjom. Ważnym elementem wprowadzenia jest podrozdział poświęcony ocenie istotności zwężenia w bocznicy i znaczenie FFR dla takiej analizy. Pomiar FFR jest składową metodologii badań w tej części pracy.

Do celów projektu 356 pacjentów poddano wstępnej kwalifikacji. Z tej grupy do ostatecznej analizy włączono 92 pacjentów. Pacjenci byli randomizowani do 2 grup: kompleksowego zabiegu PCI bifurkacji w oparciu o wynik badania koronarograficznego lub o wynik koronarografii i CTA. Metoda CTA pozwoliła na precyzyjniejszą ocenę długości blaszek miażdzycowych zarówno w naczyniu głównym (22,5 vs 16,3mm, p<0,001 jak i w bocznicy (11,5 vs 8,0mm, p=0,004). Prawdopodobną konsekwencją niedoszacowania długości zmiany w angiografii była znamiennie większa częstość implantacji drugiego stentu „na zakładkę" oraz częstości implantowania > 1 stentu

W badaniu przyjęto następujące punkty końcowe:

a) **pierwszorzędowy punkt końcowy** – bezpośredni angiograficzny efekt zabiegu, definiowany jako:
   - minimalna średnica światła w naczyniu głównym (MB) i bocznicy (SB);
   - zwężenie SB (>50% zwężenia światła w stosunku do segmentu referencyjnego);
   - zamknięcie SB (przepływ TIMI<3).

b)**drugorzędowy punkt końcowy** - wartość FRR w SB po zakończonym zabiegu w podgrupie pacjentów.

c) **punkty końcowe związane z bezpieczeństwem**
   - zawał okołozabiegowy
   - objętość kontrastu użytego podczas PCI;
   - dawka promieniowania pochłonięta podczas PCI.

Uzyskane wyniki zostały szczegółowo przedstawione w 10 tabelach i na 8 rycinach, które zostały omówione w tekście rozdziału. Zastosowano właściwe testy statystyczne do porównania uzyskanych wyników w obu badanych grupach. Nie stwierdzono istotnych różnic w odniesieniu do pierwszo i drugorzędowych punktów końcowych. Średnia wartość FFR w obu grupach była podobna (0,89 vs 0,87, CTA vs Angio), świadczy to również o dobrej jakości przeprowadzonych zabiegów PCI. Nie obserwowano również różnic w odniesienia do punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem zabiegów. Doktorant dokonał również oceny odległej skuteczności przeprowadzonych procedur (śr. 833 dni, 187-1466), w ramach której oceniono częstość: MACE, zgon, zawał, zgon SN, TLR. Sumaryczna częstość niekorzystnych zdarzeń była niska. Nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie, choć ilościowo większą częstość incydentów obserwowano w grupie angiografii.

Sformułowane 4 wnioski są logiczną konsekwencją uzyskanych wyników:

1. Wizualizacja zwężeń miażdżycowych przy pomocy CTA i koronarografii istotnie się różni. W badaniu CTA większa jest długość zwężenia i średnica segmentów referencyjnych w naczyniu głównym, większa jest także średnica ujścia bocznicy, a blaszka miażdżycowa w naczyniu głównym rzadziej jest definiowana jako koncentryczna w porównaniu z koronarografią.
2. Planowanie zabiegów PCI bifurkacji z wykorzystaniem CTA wpływa na modyfikację strategii zabiegu, skutkując wykonywaniem zabiegów prostszych (przejawiających się rzadszą implantacją dwóch stentów, mniejszą częstością implantacji dwóch stentów na zakładkę do naczynia głównego i tendencją do rzadszego stentowania bocznicy) oraz częstszym stosowaniem techniki proksymalnej optymalizacji stentu w porównaniu z planowaniem PCI na podstawie samej koronarografii.
3. Planowanie zabiegów PCI bifurkacji z wykorzystaniem CTA nie wpływa istotnie na bezpośredni efekt zabiegu oceniany angiograficznie w porównaniu z planowaniem PCI na podstawie samej koronarografii.
4. Planowanie zabiegów PCI bifurkacji z wykorzystaniem CTA nie wpływa istotnie na stopień zwężenia bocznicy po implantacji stentu do naczynia głównego oceniany przy pomocy cząstkowej rezerwy przepływu w porównaniu z planowaniem PCI na podstawie samej koronarografii.
5. Planowanie zabiegów PCI bifurkacji z wykorzystaniem CTA nie wpływa istotnie na bezpieczeństwo zabiegu wyrażone częstością okołozabiegowego zawału serca, objętością użytego podczas zabiegu kontrastu oraz pochłoniętą przez pacjenta podczas zabiegu dawką promieniowania RTG.

Dyskusja przeprowadzona została poprawnie, autor odwołuje się do licznego oraz poprawnie dobranego piśmiennictwa (140 pozycji), zarówno polsko jak i anglojęzycznego. Lekarz Rafał Wolny wykazał się umiejętnością konfrontacji wyników własnych z dostępnymi w literaturze. Rozdział ten czyta się z zainteresowaniem i przyjemnością. Prawidłowo wypunktowane przez doktoranta ograniczenia badań wskazują na jego dojrzałość naukową.

Reasumując, stwierdzam, że powierzona mi do oceny rozprawa na stopień doktora nauk medycznych Rafała Wolnego spełnia warunki stawiane tego rodzaju pracom bowiem:

- ✓ stanowi autorskie i samodzielne rozwiązanie aktualnego problemu badawczego,
- ✓ jest dobrze opracowana zarówno pod względem merytorycznym jak i formalnym,
- ✓ dowodzi niewątpliwej znajomości przedstawianej przez Doktoranta dziedziny.

Wnioskuje również o wyróżnienie rozprawy doktorskiej lek. Rafała Wolnego. Uzasadnieniem jest publikacja dwóch doniesień naukowych w czasopismach posiadających *Impact Factor*, w których lek. Rafał Wolny jest pierwszym autorem.

Zwracam się wobec tego do Rady Naukowej Instytutu Kardiologii w Warszawie z wnioskiem o dopuszczenie lek. Rafała Wolnego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. Sławomir Dobrzycki

KIEROWNIK
Kliniki Kardiologii Inwazyjnej
z OIOK i Pracownią Hemodynamiki

prof. dr hab. n. med. Sławomir Dobrzycki