

Prof. dr hab. med. Aleksander Araszekiewicz

I Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań

Poznań, 21.10.2021

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Martyny Zaleskiej
z I Kliniki Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie pt.
„Zastosowanie ilościowego współczynnika przepływu wieńcowego (QFR) w ocenie
granicznych zmian w tętnicach wieńcowych.”**

Promotor: **prof. dr hab. Janusz Kochman**

Promotor pomocniczy: **dr hab. med. Łukasz Kołtowski**

Koronarografia stanowi „złoty standard” w diagnostyce choroby wieńcowej, jednakże metoda ta posiada istotne ograniczenia. Choć obrazuje przepływ przez tętnice w czasie rzeczywistym, uzyskiwany obraz jest „lumenografią” czyli może odzwierciedlać jedynie obrys wewnętrzny światła naczynia wieńcowego. Zwężenie rozpoznaje się na podstawie ubytków zakontrastowania i następnie ocenia się jej nasilenie i istotność zmian wizualnie lub komputerowo z zastosowaniem oprogramowania aparatu. Nie uzyskuje się natomiast na tej podstawie istotnych danych dotyczących rzeczywistej wielkości i morfologii blaszki miażdżycowej, a przede wszystkim, opierając się jedynie na subiektywnej ocenie zmian w koronarografii lub komputerowej metodzie oceny ilościowej (QCA) nie dokonujemy obiektywnego pomiaru istotności hemodynamicznej zwężenia tętnic wieńcowych. Dlatego wprowadzane są do praktyki klinicznej nowe metody czynnościowe służące do obiektywizacji istotności hemodynamicznej zwężeń. Metody takie jak pomiar frakcjonowanej rezerwy przepływu (fractional flow reserve – FFR), i inne takie jak iFR (instantaneous wave-free ratio), RFR czy dFR udowodniły swoją skuteczność nie tylko w selekcji zmian istotnych hemodynamicznie, ale potwierdziły również, że ich zastosowanie ma istotny wpływ na wyniki leczenia przy pomocy przezskórnej angioplastyki wieńcowej. Ich zastosowanie jest jednakże związane z wprowadzeniem przewodnika ciśnieniowego do części dystalnej naczynia oraz zastosowaniem dodatkowych urządzeń, co powoduje wydłużenie czasu zabiegu, znacznie podwyższa jego koszty oraz zwiększa ryzyko powikłań. Dlatego dąży się do stosowania metod mniej inwazyjnych, bezpieczniejszych oraz tańszych, które mogą jednak dostarczyć precyzyjnych informacji na temat istotności czynnościowej zwężenia w tętnicy wieńcowej

Jedną z takich metod jest pomiar ilościowego współczynnika przepływu (QFR) w tętnicach wieńcowych ocenianego na podstawie symulacji przepływu przez naczynie z wykorzystaniem jego trójwymiarowej rekonstrukcji oraz specjalnych algorytmów i odpowiedniego oprogramowania. Doniesienia naukowe dotyczące zastosowania tej metody są jednak wciąż stosunkowo nieliczne i prowadzone były głównie na niewielkich grupach wyselekcjonowanych pacjentów. Dlatego uważam, że podjęta przez doktorantkę tematyka badań wydaje się **nowatorska i dobrze uzasadniona potrzebami klinicznymi**.

Lek med. Martyna Zaleska jako swoją pracę doktorską przedstawia cykl trzech prac opublikowanych w recenzowanych czasopismach z grupy A MNiSW o łącznym Impact Factor (IF)-8,88, w tym dwóch prac (o łącznym IF 4,08) jest pierwszym autorem, a jednej drugim współautorem. Dwie z prezentowanych prac są pracami oryginalnymi stanowiącymi właściwą ocenę naukową metody QFR, natomiast trzecia jest pracą poglądową, w której opisywane są szczegółowo dotychczasowe metody oceny czynnościowej zwężeń.

Doktorantka prawidłowo sformułowała 5 celów pracy odnoszących się do wartości badania QFR w ocenie istotności hemodynamicznej zwężeń tętnic wieńcowych, korelacji z metodą referencyjną jaka jest FFR, znalezienia punktów odcięcia umożliwiających łatwe zastosowanie tej metody w praktyce klinicznej, a także poszukiwanie czynników modyfikujących zależność pomiędzy QFR i FFR.

W pierwszej pracy cyklu pt. „*Quantitative flow ratio derived from diagnostic coronary angiography in assessment of patients with intermediate coronary stenosis: a wire-free fractional flow reserve study*” (Clin Res Cardiol. 2018 Sep; 107(9):858-867) oceniano dokładność diagnostyczną QFR, w odniesieniu do obowiązującego standardu, jakim jest pomiar FFR w dużej grupie 268 pacjentów. Wskaźnik QFR wyliczono retrospektywnie w obrębie 306 granicznych zmian w tętnicach wieńcowych w grupie chorych, u których w przeszłości oznaczono FFR. Ilościowy współczynnik przepływu wieńcowego oceniano w oparciu o: fixed-flow QFR (fQFR – z ang. QFR w przypadku założenia stałej prędkości przepływu), vessel QFR (vQFR – z ang. QFR dla całego naczynia), lesion QFR (lQFR – z ang. QFR dla zmiany), index QFR (iQFR – z ang. QFR w danym punkcie). Najsilniejszą korelacją z FFR charakteryzował się iQFR. Wykazano ponadto, że przyjęcie wartości iQFR $\leq 0,74$ dla zmian istotnych i $>0,83$ dla zmian nieistotnych cechowała bardzo wysoka czułość i swoistość ($>95\%$). Autorzy stwierdzili, że przyjęcie takich punktów odcięcia pozwoliłoby na podjęcie właściwej decyzji terapeutycznej u 2/3 pacjentów, co znacząco ograniczyłoby konieczność wykonywania inwazyjnej oceny czynnościowej.

W kolejnym artykule pt. „*Quantitative flow ratio and fractional flow reserve mismatch - clinical and biochemical predictors of measurement discrepancy*” (Advances in Interventional Cardiology 2019;15(3):301-307) oceniano czynniki mogące zwiększać rozbieżność pomiędzy wartością FFR,

a wyliczanym parametrem QFR. W oparciu o przeprowadzoną analizę danych klinicznych i laboratoryjnych stwierdzono, że największa rozbieżność pomiędzy FFR i QFR występowała u osób z cukrzycą wymagającą insulinoterapii i przewlekłą chorobą nerek. W grupie pacjentów z cukrzycą w trakcie insulinoterapii była ona ponad dwukrotnie wyższa niż wśród chorych bez tego rozpoznania. Podobnie istotną różnicę zaobserwowano u osób z przewlekłą chorobą nerek w porównaniu do pacjentów z prawidłowym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego. W pozostałych grupach pacjentów nie odnotowano istotnej różnicy pomiędzy średnimi wartościami QFR i FFR (odpowiednio: 0,78 i 0,80; $p = 0,08$). Analiza wyników badań laboratoryjnych wykazała jedynie nieistotną korelację stężenia hemoglobiny i poziomu hematokrytu z różnicą pomiędzy wartościami FFR i QFR.

W ostatnim artykule przedstawionego cyklu, tym razem jest to praca pogładowa pt: „*Alternative methods of functional assessment of intermediate coronary lesions*” (Cardiol J 2020;27(6):825-835) omówiono różnorodne sposoby oceny istotności hemodynamicznej zmian w tętnicach wieńcowych. Omówiono potencjalne korzyści nowych indeksów, które nie wymagają farmakologicznego wywołania hiperemii. Osobny podrozdział poświęcono szczegółowej analizie metod, które w większości obecnie znajdują się w fazie badań klinicznych i mogą w najbliższej przyszłości znaleźć zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej. Potencjalnie przełomową metodą wydaje się FFR-CT (z ang. *fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography*), który umożliwi nieinwazyjną ocenę tętnic wieńcowych, bez konieczności hospitalizacji i wykonywania koronarografii. Autorzy zaznaczają, że taka strategia diagnozowania pacjentów z podejrzeniem choroby wieńcowej mogłaby zmienić obecnie stosowane schematy postępowania i znacznie ograniczyć konieczność wykorzystania metod inwazyjnych.

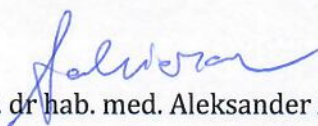
Wszystkie wymienione i omówione prace zostały opublikowane w renomowanych, recenzowanych czasopismach klinicznych i były już poddawane ocenie merytorycznej, redakcyjnej i naukowej. Jednakże z obowiązku recenzenta mam następujące uwagi i pytania dotyczące przedstawionej rozprawy doktorskiej:

- 1) Jakie projekcje dla poszczególnych tętnic wieńcowych doktorantka uważa za szczególnie przydatne w ocenie QFR? Czy można w ogóle określić takie projekcje? Czy są jakieś dodatkowe zasady wykonywania koronarografii by zwiększyć prawdopodobieństwo uzyskania dobrej rekonstrukcji przepływu 3D i wykorzystania QFR (u blisko 38% wyjściowej grupy nie udało się zastosować QFR)?
- 2) Jaka metoda oceny czynnościowej jest zdaniem doktorantki najbardziej wartościowa pod względem klinicznym? Czy planowane jest porównanie QFR do innych metod oceny czynnościowej?

- 3) Czy QFR może, na obecnym etapie rozwoju i dowodów naukowych służyć, zdaniem doktorantki, jako narzędzie w podejmowaniu decyzji o wykonywaniu (lub nie wykonywaniu) interwencji na tętnicach wieńcowych?
- 4) Jakie mogą być przyczyny rozbieżności w wynikach między QFR i FFR u pacjentów na cukrzycę typu 2 leczonych insuliną oraz osób z przewlekłą chorobą nerek?

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa w sposób kompleksowy i wyczerpujący przedstawia QFR jako jedną z obiecujących metod oceny czynnościowej zmian w tętnicach wieńcowych. Doktorantka przekonująco wykazała, że QFR dobrze koreluje z referencyjną metodą oceny czynnościowej, którą jest FFR i cechuje się stosunkowo wysoką dokładnością diagnostyczną. Jednocześnie metoda ta jest bezpieczniejsza i mniej kosztowna niż inne metody czynnościowe, a jej zastosowanie jest możliwe podczas codziennej praktyki w pracowni hemodynamicznej.

W podsumowaniu cyklu prac przedstawionych jako praca doktorska doktorantka jeszcze raz zwięźle omawia wyniki i wnioski, choć przydałoby się bardziej bezpośrednie nawiązanie w tym podrozdziale do postawionych punkt po punkcie we wcześniejszym podrozdziale, celów pracy. Uwagi te w żaden sposób nie zmniejszają jednak wysokiej wartości merytorycznej i naukowej pracy. Należy stwierdzić, że recenzowana dysertacja może mieć ważne implikacje kliniczne i praktyczne w postępowaniu u pacjentów z przewlekłymi zespołami wieńcowymi. Z tego powodu **wartość naukową rozprawy oceniam bardzo wysoko**, co zresztą zostało potwierdzone opublikowaniem wyników w trzech wartościowych czasopismach o zasięgu międzynarodowym. W związku z powyższym stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska w pełni odpowiada warunkom ustawowym oraz zwracam się z uprzejmą prośbą o dopuszczenie lek. med. Martynty Zaleskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego i jednocześnie wnioskuję o przedstawienie rozprawy do wyróżnienia.


prof. dr hab. med. Aleksander Araszek