

Kraków, 16.10.2021

Ocena rozprawy doktorskiej

Autor: lek. med. Martyny Zaleskiej

„Zastosowanie ilościowego współczynnika przepływu wieńcowego (QFR) w ocenie granicznych zmian w tętnicach wieńcowych.”.

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Janusz Kochman

Promotor pomocniczy: Dr hab. n. med. Łukasz Koltowski

Klinika: I Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Z dużym zainteresowaniem przeczytałem rozprawę doktorską lek. med. Martyny Zaleskiej pt. Zastosowanie ilościowego współczynnika przepływu wieńcowego (QFR) w ocenie granicznych zmian w tętnicach wieńcowych.

Praca ta jest cyklem trzech publikacji w recenzowanych czasopismach

- 1. 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) (IF 4.901)**
- 2. Quantitative flow ratio and fractional flow reserve mismatch - clinical and biochemical predictors of measurement discrepancy., Advances in Interventional Cardiology. 2019; 15(3):301-307. (IF 1.347)**
- 3. Alternative methods of functional assessment of intermediate coronary lesions.; Cardiol J 2020;27(6):825-835. (IF 2.737)**

W pierwszej pracy lek med. Martyna Zaleska jest drugim autorem, a w pozostałych pierwszym autorem.

Kwalifikacja chorych do zabiegów rewaskularyzacji opiera się w dużej mierze na koronarografii oraz badaniu fizjologicznym, jakim jest pomiar cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego (ang. Fractional Flow Reserve - FFR). Z uwagi na fakt, iż są to badania inwazyjne, istnieje ogromna potrzeba uproszczenia tego standardu, a QFR (Quantitative Flow Ratio), określany mianem „nieinwazyjnego” lub „wirtualnego” FFR, jest jedną z metod diagnostycznych, niosących nadzieję na rozwiązanie tego problemu. Metoda QFR opiera się na matematycznej analizie przepływu kontrastu przez naczynia wieńcowe.

Celem rozprawy doktorskiej lek med. Martyny Zaleskiej, na którą składają się dwie prace oryginalne i jedna praca pogładowa, była ocena zastosowania pomiaru QFR w ocenie granicznych zmian w tętnicach wieńcowych.

Szczegółowe cele prezentowanej pracy zostały zdefiniowane jako:

1. Ocena korelacji wyników FFR i QFR u pacjentów z granicznymi zmianami w tętnicach wieńcowych.
2. Znalezienie punktów odcięcia dla wyników QFR, powyżej i poniżej których odpowiadają one wartościom FFR, odpowiednio zawsze $\leq 0,8$ i zawsze $> 0,8$.
3. Potwierdzenie możliwości wykorzystania QFR w codziennej praktyce klinicznej i jego wyliczania w czasie rzeczywistym.
4. Znalezienie czynników modyfikujących zależność pomiędzy FFR i QFR oraz wpływających na wielkość różnicy pomiędzy wartościami QFR i FFR.
5. Omówienie nowych metod oceny czynnościowej zmian w tętnicach wieńcowych w kontekście ich potencjalnego wykorzystania w algorytmie diagnostycznym choroby wieńcowej.

Cykl rozpoczyna praca będąca jedną z pierwszych dostępnych w piśmiennictwie analiz zastosowania QFR w codziennej praktyce klinicznej. Badanie to miało na celu ocenę dokładności diagnostycznej QFR, w odniesieniu do obowiązującego standardu, jakim jest pomiar FFR. W pracy tej retrospektywnie wyliczono wskaźnik QFR w grupie chorych, u których w przeszłości oznaczono FFR. Grupę badaną stanowiło 268 pacjentów, u których obliczono wskaźnik QFR w obrębie 306 granicznych zmian w tętnicach wieńcowych. Najsilniejszą korelacją z FFR charakteryzował się iQFR (iQFR – z ang. QFR w danym punkcie). W badaniu wykazano, iż przyjęcie wartości odcięcia dla iQFR $\leq 0,74$ dla zmian istotnych i $> 0,83$ dla zmian nieistotnych cechowała bardzo wysoka czułość i swoistość ($> 95\%$), co pozwoliłoby na podjęcie właściwej decyzji terapeutycznej u 2/3 pacjentów, znacząco ograniczając konieczność wykonywania inwazyjnego badania FFR.

W kolejnej pracy poszukiwano czynników mogących wpływać na obserwowaną u części chorych niezgodność pomiarów FFR i QFR. Grupę badaną stanowiło 196 pacjentów, u których zebrano dane dotyczące występowania czynników ryzyka choroby wieńcowej, chorób współistniejących oraz wyniki badań laboratoryjnych. W oparciu o przeprowadzoną analizę wielo- i jednoczynnikową wykazano, że rozpoznanie przewlekłej choroby nerek lub cukrzycy w trakcie insulinoterapii wiązało się z istotnie statystycznie większą rozbieżnością pomiędzy uzyskiwanymi wartościami FFR i QFR. Spośród parametrów laboratoryjnych stwierdzono jedynie słabą korelację pomiędzy dokładnością pomiaru QFR, a stężeniem hemoglobiny i poziomem hematokrytu.

Trzecia praca stanowi przegląd metod oceny czynnościowej zmian granicznych. W pracy tej omówione zostały zarówno metody wykorzystywane obecnie w codziennej praktyce klinicznej, jak i te pozostające w sferze badań naukowych.

Cykl trzech prezentowanych przez doktorantkę prac dotyczy zastosowania parametru QFR u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym i granicznymi

zmianami w naczyniach wieńcowych. Doktorantka wykazuje, iż sam wskaźnik QFR dobrze koreluje z pomiarem FFR i może być wyliczony w warunkach codziennej pracy klinicznej. Doktorantka sugeruje również wartości odcięcia dla rozpoznania zmian istotnych i nieistotnych czynnościowo. Zauważa jednak iż w grupach chorych z przewlekłą chorobą nerek lub cukrzycą wymagającą insulinoterapii należy do tych wartości podchodzić jednak z dużą ostrożnością.

Z formalnego punktu widzenia praca nie budzi zastrzeżeń. Stanowi cykl trzech prac opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych z listy Ministra Edukacji i Nauki, indeksowanych w Interdyscyplinarnej bazie Journal Citation Reports (JCR) Institute for Scientific Information (ISI, Philadelphia, USA). Łączny impact factor tych prac to 8,985, a punktacja MNiSW i MEiN 240 punktów, co informuje nas o wysokiej wartości naukowej przedstawionego do recenzji doktoratu. Pierwsza praca miała niebagatelny wpływ na rozwój nauki, była bowiem jedną z pierwszych tego typu prac mających na celu powiązanie QFR z FFR, była cytowana 8 razy. Druga praca stanowi cenną analizę przyczyn niezgodności pomiędzy wynikami badania FFR i QFR. Ostatnia jest doskonałą dyskusją małoinwazyjnych oraz nieinwazyjnych metod diagnostyki zmian w tętnicach wieńcowych, opartych na analizie obliczeniowej dynamiki płynów i trójwymiarowej rekonstrukcji naczyń. Artykuł dokonuje przeglądu dowodów naukowych potwierdzających bezpieczeństwo kliniczne i skuteczność nowych technik, takich jak indeksy spoczynkowe (instantaneous wave-free ratio) iwFR, QFR oraz FFR obliczanych na podstawie angiografii tomografii komputerowej. Stanowi tym samym znakomite zwieńczenie pracy doktorskiej i świadczy o dojrzałości naukowej doktorantki.

Prace są napisane stylem jasnym i zwięzłym, zawiera szereg rycin i tabel. Doskonale wprowadzenie czytelnika w temat we „wstępie”, pozwala czytelnikowi opanować wielowątkowość złożonego problemu klinicznego. Należy również pogratulować Doktorantce dobrej znajomości tematu i wyboru właściwego piśmiennictwa. Na pochwałę zasługuje ogromna staranność z jaką zostały wykonane

poszczególne prace, dotyczy to przede wszystkim staranności metodycznej, ale także starannego języka pracy i bardzo dokładnego omówienia tematu pracy.

Doktorantka niezwykle systematycznie dyskutuje wszystkie aspekty poruszone w poszczególnych pracach, posilując się nowoczesną literaturą światową oraz doświadczeniem swojego ośrodka. Ten ostatni aspekt jest niezwykle cenny, czytelnik ma dzięki temu możliwość, nie tylko zapoznać się z literaturą teoretyczną, ale także skonfrontować to z najlepszą dostępną praktyką kliniczną.

Cele pracy doktorskiej są jasno postawione, choć ostatni cel jakim było „omówienie nowych metod oceny czynnościowej zmian w tętnicach wieńcowych w kontekście ich potencjalnego wykorzystania w algorytmie diagnostycznym choroby wieńcowej” wydaje się nie być celem badawczym a jedynie postawieniem zadania jakim jest dyskusja wyników. Wszystkie postawione cele badawcze zostały osiągnięte i przedyskutowane. Zostały też wyciągnięte właściwe wnioski, które w pełni były uzasadnione przez wykonane analizy.

Uwaga ta w niczym jednak nie umniejsza wartości przedstawionej do recenzji pracy. Sama praca badawcza, przedstawienie wyników, jak i krytyczny do nich stosunek w pełni uzasadnia postawione wnioski, które są bardzo dobrze udokumentowane w pracy.

Dla mnie osobiście praca jest doskonałym kompendium wiedzy na temat diagnostyki zwężeń tętnic wieńcowych i posiada niezaprzeczalne aspekty dydaktyczne dla lekarzy praktycznie wykonujących ten rodzaj zabiegów.

Podsumowując:

Teza rozprawy została jasno sformułowana przez Autorkę, w rozprawie przeprowadzono w sposób właściwy analizę literatury światowej, stanu wiedzy co świadczy o doskonałej wiedzy Doktorantki. Wnioski z pracy oraz przeglądu źródeł naukowych sformułowano w sposób jasny i przekonujący. Doktorantka

rozwiązała postawione zagadnienia i użyła właściwej do tego metody badawczej, a przyjęte założenia są właściwie uzasadnione. Wykazała także, umiejętność poprawnego i przekonującego przedstawienia uzyskanych przez siebie wyników. Prace są zwięzłe, jasno i poprawnie oraz niezwykle starannie zredagowane, co wymaga odrębnego podkreślenia.

Praca spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim i w mojej opinii w pełni zasługuje na wyróżnienie, co jest uzasadnione przez wysoką wartość naukową składających się na nią prac, potwierdzonych przez bardzo wysoki łączny impact factor prezentowanych prac, nieczęsto spotykany w pracach doktorskich.

Biorąc powyższe pod uwagę, oceniam pozytywnie pracę doktorską pt. „Zastosowanie ilościowego współczynnika przepływu wieńcowego (QFR) w ocenie granicznych zmian w tętnicach wieńcowych” i pragnę przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wnioski o dopuszczenie lek. med. Marty Zaleskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. *Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn.zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.).*

Prof. dr hab. n. med. STANISŁAW BARTUSZ
lekarz, kardiolog, diabetolog
specjalista chorób wewnętrznych
5175894 tel.: 12 400 22 50