Prof. dr hab. n. med. Andrzej Bochenek
Katedra i Klinika Kardiochirurgii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Katowice, 12.01.2015 r.

OCENA ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH LEK. MED. SEBASTIANA WOŹNIAKA PT.: „WARTOŚĆ PREDYKCYJNA TESTU ASPI I ADP W PRZEWIDYWANIU POWIKŁAŃ KRWOTOCZNYCH U CHORYCH PODDANYCH ZABIEGOM POMOSTOWANIA AORTALNO-WIEŃCOWEGO"

Ocena sylwetki kandydata.

Lek. med. Sebastian Woźniak ukończył studia medyczne na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Gdańsku. Był bardzo aktywnym studentem, przez rok studiował medycynę w ramach programu Erasmus na Uniwersytecie w Lipsku. Tam też miał okazję zapoznać się z najnowszymi trendami w kardiochirurgii w trakcie organizowanych przez Herzzentrum Leipzig kursów z zakresu kardiochirurgii.

Jako członek Międzynarodowego Stowarzyszenia Studentów uczestniczył w praktykach zagranicznych zapoznając się z odmienną organizacją służby zdrowia.

Po studiach uzyskał rezydenturę z zakresu kardiochirurgii i rozpoczął pracę w Klinice Kardiochirurgii i Transplantologii Instytutu Kardiologii w Warszawie. Podczas pracy bierze czynny udział w działalności naukowej, uczestniczył w szeregu prowadzonych przez Klinikę ważnych badaniach naukowych i badaniach klinicznych: REPLACE, COMMENCE i CONSERV dotyczących biologicznej zastawki mitralnej.

Wynikiem jego zaangażowania naukowego są opublikowane prace naukowe w: „Postępach Kardiologii Interwencyjnej", „Kardiochirurgii i Torakochirurgii Polskiej", „Kardiologii Polskiej". Łącznie lek. med. Sebastian Woźniak przed swoją rozprawą doktorską opublikował 6 prac naukowych co świadczy o dużym zaangażowaniu w życie naukowe Kliniki, w której pracuje.

Chciałbym podkreślić, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska jest oparta na materiale pacjentów operowanych w bardzo dobrym ośrodku naukowym kierowanym przez

bardzo doświadczonych kardiochirurgów: prof. dr hab. Jacka Różańskiego, a obecnie prof. dr hab. Mariusza Kuśmierczyka.

Ocena rozprawy doktorskiej

Praca doktorska pt.: „WARTOŚĆ PREDYKCYJNA TESTU ASPI I ADP W PRZEWIDYWANIU POWIKŁAŃ KRWOTOCZNYCH U CHORYCH PODDANYCH ZABIEGOM POMOSTOWANIA AORTALNO-WIEŃCOWEGO" jest wynikiem dwuletniej pracy w oparciu o materiał Kliniki Kardiochirurgii Instytutu Kardiologii.

Przedstawiona do oceny rozprawa to 78 stron maszynopisu o typowym dla rozpraw doktorskich układzie tekstu.

Chciałbym podkreślić, że rozprawa porusza i stara się rozwinąć bardzo ważnym problem, który pojawił się przed kilku laty w chirurgicznym leczeniu choroby wieńcowej. Jest to problem pojawiających się po operacjach nadmiernych krwawień pooperacyjnych związanych z przedoperacyjną farmakoterapią antyagregacyjną.

Problem krwawień pooperacyjnych zawsze towarzyszył operacjom w krążeniu pozaustrojowym, ale liczba problemów związanych z krwawieniami zwiększyła się istotnie w związku z dużą liczbą chorych kierowanych do operacji po przebytych ostrych zespołach wieńcowych, po zawale oraz w związku z zastosowaniem różnego typu stentów wieńcowych – koniecznej terapii lekami antyagregacyjnymi.

We wstępie autor rozprawy szeroko omawia różne rodzaje operacji wieńcowych, wskazuje na wady i zalety operacji w krążeniu pozaustrojowym i metody małoinwazyjne operacji wieńcowych bez krążenia. Analiza tekstu wstępnie wskazuje na głęboką wiedzę autora o kardiochirurgii i o funkcji leków przeciw płytkowych, korzystnych skutków ich stosowania z równoczesnym hipotetycznym i praktycznym niekorzystnym wpływie na wielkość krwawień pooperacyjnych.

Wstęp wprowadza czytelnika w aspekty metod określających aktywność płytek krwi możliwość wykorzystania laboratoryjnych metod do badań klinicznych. Autor uzasadnia wybór metod do badań i porównuje różne metody badania płytek krwi.

Cel pracy i hipotezy badawcze są określone jednoznacznie i przedstawione badanie ma wykazać czy na obecnym etapie wiedzy mamy metodę, która skutecznie pozwoli na bardziej bezpieczne kwalifikowanie chorych do operacji. Czy na podstawie badań płytek krwi jesteśmy w stanie wyodrębnić grupę chorych, dla których odroczenie operacji jest bezpieczne i korzystne ze względu na zmniejszenie powikłań krwotocznych.

Autor rozprawy jako hipotezę zerową przedstawił tezę, że ocena aktywności płytek przed zabiegiem pomostowania aortalno-wieńcowego wnosi informacje przydatne w rutynowej praktyce na oddziale kardiochirurgii.

Badanie zostało zaplanowane szczegółowo uwzględniając aktualną wiedzę medyczną. Do badania włączono 200 kolejnych chorych skierowanych do planowego leczenia choroby wieńcowej.

Kryteria włączenia do badania pozwoliły na stworzenie grup bardzo podobnych. Chorych podzielono na 2 podgrupy. Grupa I – 100 chorych z pojedynczym leczeniem przeciwpłytkowym. Grupa II pobierała przed operacją kwas acetylosalicylowy i klopidogrel. Metodyka badań laboratoryjnych została zaplanowana prawidłowo, a badania zostały wykonane z należną starannością.

Do oceny zdolności płytek do agregacji i zahamowania agregacji wykorzystano według mnie najlepszą dostępną metodę analizatora Multiplate z odczynnikami do oceny kwasu acetylosalicylowego i wpływu klopidogrelu.

Badanie wykonano u wszystkich chorych przed operacją, a wynik badania był znany operatorowi. Wynik nie miał wpływu na decyzję o rodzaju operacji.

W wynikach badań w odniesieniu do testu ASPI (dla oceny kwasu acetylosalicylowego) w wyznaczonej krzywej ROC dla testu ASPI dla łącznej liczby 200 chorych autor nie wykazał zależności między wynikami ASPI a wielkością krwawienia pooperacyjnego śmiertelnego, koniecznością retorakotomii i liczbą przetoczeń pooperacyjnych.

Wynik testu ADP (ocena wrażliwości na klopidogrel) był odmienny. Pierwszorzędowy punkt końcowy występował w 19 przypadkach.

Analiza regresji wykazała, że u chorych z wynikiem testu ADP <265 Au/min ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego wzrosło 3-krotnie. Analiza wieloczynnikowa dokonana przez autora rozprawy wykazała, że wynik testu ADP<265 Au/min przewiduje wystąpienie złożonego punktu końcowego niezależnie od wieku i płci.

Na podstawie przeprowadzonych badań autor sformułował wnioski wskazujące, że podwójne leczenie przeciwpłytkowe w istotny sposób zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych. Wiąże się to też z większą liczbą przetoczeń koncentratu płytkowego. Wynik testu ADP poniżej 265 jest czynnikiem przewidującym ryzyko poważnych powikłań krwotocznych w czasie leczenia przeciwpłytkowego.

Autor rozprawy zdaje sobie sprawę z ograniczeń badania, to że badanie było wykonane tylko w jednym ośrodku i obejmuje stosunkowo małą liczbą operowanych pacjentów nie jest dla mnie problemem. Oczywiście gdyby badanie było randomizowane i

zaślepione to przedstawiałoby inną wartość i zapewne zasłużyłoby na publikację w piśmiennictwie międzynarodowym. W mojej opinii pewnym mankamentem w doborze grup badanych jest brak jednorodności techniki zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego. Zastosowanie różnych metod operacji mogło mieć odrębny wpływ na hemostazę pooperacyjną. Brakuje mi także w badaniu jednoznacznego określenia dla wartości hemoglobiny, przy której podejmowano decyzję o przetoczeniach masy erytrocytarnej.

Mam wrażenie, że decyzja o przetoczeniu krwi była podejmowana indywidualnie bez ustalenia granicy Hgb.

Autor słusznie uważa, że brak oznaczeń pooperacyjnych nie pozwoliło na ustalenie korelacji między stopniem zahamowania płytek a podwyższonym drenażem pooperacyjnym.

Lek. med. Sebastian Woźniak w oparciu o wyniki przeprowadzonych badań i wyniki dostępne w piśmiennictwie przedstawił bardzo ciekawą dyskusję analizującą problem krwawień pooperacyjnych i dostępnych metod badawczych mających na celu wyselekcjonowanie grupy chorych o podwyższonym ryzyku krwawień pooperacyjnych.

Autor uważa, że przedstawione w pracy wyniki badań wskazują na wartość predykcyjną testu aktywności płytek ADP do przewidywania powikłań krwotocznych u chorych operowanych w trakcie leczenia przeciwpłytkowego.

Przedstawione badanie pozwoliło na wyselekcjonowanie grupy chorych o zwiększonym ryzyku pooperacyjnym, co może mieć aspekt praktyczny polegający na odroczeniu operacji do czasu uzyskania prawidłowego testu ADP.

Jako recenzent rozprawy doceniam wysiłek autora, który podjął się analizy trudnego problemu krwawienia u chorych operowanych na lekach antyagregacyjnych.

W I Klinice Kardiochirurgii w Katowicach od wielu lat stosowaliśmy test ADP i oznaczenia na aparacie Multiplate. Test ten podobnie jak to wykazał autor rozprawy doktorskiej był skutecznym badaniem pozwalającym na wykluczenie chorych o dużym ryzyku krwawień pooperacyjnych.

Podsumowując przestawioną do recenzji rozprawę doktorską uważam, że rozprawa ta do cenne uzupełnienie wiedzy o operacjach choroby wieńcowej u chorych otrzymujących leki antyagregacyjne.

Przedstawiony materiał badawczy, zastosowane metody laboratoryjne, opracowanie wyników i zastosowane testy statystyczne są prawidłowe.

Praca ta spełnia wszystkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim, dlatego stawiam wniosek do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Kardiologii o zakwalifikowanie do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na ważność i aktualność podjętego tematu, wzorcowe opracowanie wyników i ustalenie istotnych aspektów praktycznych przedstawionego badania wnioskuję o wyróżnienie pracy.

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Bochenek
Katedra i Klinika Kardiochirurgii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach