



Recenzja rozprawy doktorskiej

lek. Dariusza Zakrzewskiego

Temat rozprawy: „Analiza wybranych parametrów hematologicznych w ocenie ryzyka powikłań krwotocznych u chorych w podeszłym wieku z ciężkim zwężeniem aortalnym leczonych przezcewnikowym wszczepieniem zastawki”

Wraz ze starzeniem się społeczeństwa obserwujemy narastającą częstość występowania stenozy zastawki aortalnej. Właściwa diagnostyka, optymalny czas i typ zabiegu inwazyjnego wpływają na dalsze rokowanie tych chorych. Przezcewnikowa implantacja zastawki aortalnej (TAVI) stanowi alternatywną metodę dedykowaną dla chorych wysokiego, a coraz częściej także umiarkowanego ryzyka zabiegu kardiochirurgicznego.

Chorzy kierowani do TAVI mają a priori wyższe ryzyko wszelkich powikłań – najczęściej są to powikłania naczyniowe, nerkowe, neurologiczne, zaburzenia przewodzenia. Do takich powikłań należą także powikłania krwotoczne, aczkolwiek wiedza na temat ich patomechanizmu pozostaje nie pełna, szczególnie wobec stosowanych w trakcie i po zabiegu leków przeciwkrzepliwych / przeciwplatekcyjnych.

Temat analizy wybranych parametrów hematologicznych w ocenie ryzyka powikłań krwotocznych podjęto w przedstawionej mi do recenzji dysertacji lek.med. Dariusza Zakrzewskiego. Temat pracy jest ambitny, a równocześnie nie często podejmowany w piśmiennictwie. Badania prowadzone wśród przez Doktoranta są pracochłonne, mają unikalny charakter, a przede wszystkim wymagają wiedzy z zakresu kardiologii i hematologii. Realizacja pracy była możliwa dzięki współpracy z Zakładem Hematologii i Chorób Metabolicznych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii prowadzonym przez Prof. K. Bukowską.

Dysertacja przygotowana jest zgodnie z wymogami stawianymi tego rodzaju pracom - zawarta jest na 116 stronach – układ pracy jest typowy, praca zawiera następujące rozdziały: Wstęp, Hipotezę badawczą, Cele Pracy, Materiał i metody, Wyniki, Dyskusję, Ograniczenia badania, Wnioski, Piśmiennictwo, Wykaz tabel i Wykaz rycin. Pracę uzupełniają Streszczenia

w języku polskim i angielskim oraz Wykaz skrótów zamieszczony na początku pracy. Redakcyjny podział pracy na rozdziały i ich wzajemne proporcje nie budzą zastrzeżeń.

Z dużym zainteresowaniem przeczytałam Wstęp - ta część dysertacji mogłaby stanowić świetny materiał na pracę pogładową. Świadczy o dogłębnej wiedzy Doktoranta na temat stenozы aortalnej i zabiegu TAVI. Wstęp uwzględnia definicję ciężkiego zwężenia zastawki aortalnej, epidemiologię, obraz kliniczny i rokowanie u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej. Doktorant omawiając TAVI przytacza stale zmieniające się / rozszerzające się wskazania do zabiegu, technikę wykonania, wyniki i powikłania oraz leczenie przeciwplatekcyjne. W formie tabelarycznej przedstawia klasyfikację powikłań naczyniowych oraz powikłań krwotocznych po zabiegu TAVI. Ciekawą częścią wstępu jest omówienie wpływu innych czynników na układ hemostazy u chorych leczonych tą metodą. Doktorant dokładnie omawia wpływ grupy krwi i chorób współistniejących na układ hemostazy.

W pracy weryfikowano następującą hipotezę badawczą: Zaburzenie wybranych parametrów hematologicznych u chorych w podeszłym wieku z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej leczonych TAVI powoduje upośledzenie hemostazy w pływca na zwiększoną częstość powikłań krwotocznych.

Cele szczegółowe są ukierunkowane na tematy interesujące kardiologów zajmujących się TAVI. Doktorant za cel postawił sobie wyodrębnienie parametrów laboratoryjnych, klinicznych i demograficznych zwiększających ryzyko powikłań krwotocznych u pacjentów w wieku podeszłym z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej leczonych przy pomocy TAVI. Wśród parametrów laboratoryjnych szczególne miejsce znalazła analiza struktury i funkcji multimerów czynnika von Willebranda oraz analiza czynników ryzyka wystąpienia małopłytkowości.

Do badań Doktorant włączył łącznie 50 pacjentów od 70-90 lat z ciężkim objawowym zwężeniem zastawki aortalnej leczonych metodą TAVI. Warto zaznaczyć, że wobec poszerzających się wskazań do zabiegu TAVI i stosowaniem tej metody także u osób młodszych – analiza prowadzona była w grupie chorych po 70 rż. Doktorant używa terminu „wieku podeszłym”, choć może to budzić pewną dyskusję. Według WHO za początek starości uznaje już 60 rok życia i wyróżnia w niej trzy zasadnicze etapy: - od 60 - 75 r. ż. - wiek podeszły (tzw. wczesna starość); - od 75 - 90 r. ż. - wiek starczy (tzw. późna starość); - 90 r. ż. i powyżej - wiek sędziwy.

Z pewnością ograniczenie analizy do pewnego przedziału wiekowego miało uzasadnienie merytoryczne, gdyż zminimalizowało wpływ wieku na parametry hemostazy.

Zastosowano szereg kryteriów wyłączenia z badania, które ograniczyły znaczenie czynników zakłócających dla interpretacji wyników, ale a pewnością także utrudniło rekrutację badanych. Do kryteriów wyłączenia należały do nich stan zapalny, wywiad nowotworowy, zaawansowana przewlekła choroba nerek, marskość wątroby, dysfunkcje tarczycy, współistniejąca istotna wada mitralna i trójdzielna oraz wywiad przetoczenia preparatów krwiopochodnych w ciągu miesiąca przed włączeniem do badania.

W opisie metodyki badania Doktorant przedstawił zasady pobierania krwi do badań koagulologicznych oraz metodykę tych specjalistycznych oznaczeń. Dokładny opis dotyczy oznaczania aktywności czynnika VIII, zawartości antygenu czynnika von Willebranda, aktywności oraz struktury multimerów czynnika von Willebranda.

Krew do badań pobierano 48h przed zabiegiem TAVI.

Analiza powikłań krwotocznych prowadzona była przez 3 dni po zabiegu. U chorych z wyjściowo nieprawidłową strukturą multimerów czynnika von Willebranda pobierano ponownie - badania powtarzano w dość długim „oknie czasowym”, tj. od 4 do 30 dnia po zabiegu.

Analiza statystyczna została dostosowana do postawionego celu badań.

Wyniki pracy przedstawiono bardzo rzetelnie na 20 stronach.

Wyniki wskazują na wysoką częstość powikłań krwotocznych (46%; powikłania zagrażające życiu 34%) w badanej populacji – warto zaznaczyć, że dane dotyczą okresu wczesnego pozabiegowego tj. do 3 dnia po TAVI.

Śmiertelność 30-dniowa wynosiła 2%. Pacjenci z powikłaniami krwotocznymi nie różnili się istotnie w zakresie charakterystyki przedzabiegowej oraz parametrów dotyczących TAVI. Czy przez grupę kontrolną Doktorant rozumie chorych bez powikłań krwotocznych – streszczenie.

Najbardziej istotna obserwacja to wykazanie zmian w zakresie multimerów czynnika von Willebranda – wyjściowo u 50% chorych stwierdzono ich brak lub niedobór, który ulegał normalizacji po zabiegu TAVI. Te zaburzenia nie wiązały się z ryzykiem powikłań krwotocznych. Jedynym niezależnym predyktorem powikłań krwotocznych okazały się powikłania naczyniowe w trakcie TAVI przy OR aż 8.0. Równocześnie niezależnymi czynnikami ryzyka dużych lub zagrażających życiu krwawień były typ grupy krwi (grupa O)

oraz trombocytopenia umiarkowanego lub dużego stopnia po TAVI. Trombocytopenia po zabiegu zależna była od liczby płytek krwi w okresie przedzabiegowym oraz od obecności dużych i zagrażających życiu powikłań krwotocznych po TAVI. Punkt odcięcia dla liczby płytek krwi wynoszący 207 G/l określał z 100% czułością i 68% specyficznością określał ryzyko wystąpienia umiarkowanej lub ciężkiej trombocytopenii po TAVI.

Chciałam podkreślić, że wyniki są przedstawione w sposób przejrzysty, co przy mnogości parametrów ułatwia ich zrozumienie.

Bardzo mocną stroną pracy jest Dyskusja – świetnie napisana pod względem merytorycznym i językowym. Podobnie jak pozostałe części dysertacji – usystematyzowana – prowadzona w kolejnych podrozdziałach odpowiadających podrozdziałom Wyników pracy. Doktorant każdy rozdział rozpoczyna od krótkiego podsumowania swoich danych, a następnie przytacza bardzo szczegółowe dane, także liczbowe, z innych publikacji porównując je ze swoimi wynikami. Świetnie porusza się w interdyscyplinarnym temacie z pogranicza kardiologii inwazyjnej i hematologii. W dyskusji można znaleźć liczne odniesienia do badań epidemiologicznych czy randomizowanych badań klinicznych poświęconych TAVI. Tak prowadzona dyskusja świadczy o dogłębnej wiedzy kandydata z zakresu tematu dysertacji.

Warto podkreślić, że dyskusję kończy rozdział: Ograniczenia badania. Doktorant jako ograniczenie podaje: małą liczebność badanej grupy, brak oceny polimorfizmów genetycznych związanych z układem grup krwi ABO oraz brak oceny stężenia α 2-makroglobuliny. Warto w tej części wspomnieć o stosunkowo dużym oknie czasowym powtórnych oznaczeń koagulologicznych – pewnie optymalniej byłoby wybrać jeden punkt czasowy ww oznaczeń. Z drugiej strony pojawia się pytanie – jak wcześnie dochodzi do normalizacji parametrów od zabiegu? skoro u wszystkich normalizację taką obserwowano prowadząc oznaczenia od 4 do 30 dnia po TAVI.

Praca zawiera 4 wnioski, które odnoszą się do wyników i doświadczeń zdobytych w trakcie realizacji projektu. Wnioski odpowiadają wyznaczonym szczegółowym celom pracy.

Właściwie dobrane piśmiennictwo ułożone według kolejności cytowań liczy 181 pozycji. Chciałabym podkreślić, że oceniana rozprawa doktorska została opracowana nienagannie pod względem estetycznym i technicznym.

Drobne uwagi – sugerowałabym, aby:

- W metodyce badania uwzględnić elementy oceny klinicznej chorych (np. dane demograficzne, schorzenia współistniejące, typ dostępu w trakcie TAVI, ocena powikłań naczyniowych), które znalazły się w wynikach i które analizowano jako potencjalne czynniki związane z ryzykiem powikłań krwotocznych. Wystarczy opisać je w formie skróconej, ale powinny być wymienione, gdyż stanowią element projektu.
- Kolejność tematyki przedstawianej w treści rozdziału powinna być taka sama jak kolejność zamieszczona w tytule (np. rozdział 4.2.1.).

Rozprawa doktorska

lek. Dariusza Zakrzewskiego

Temat rozprawy: „Analiza wybranych parametrów hematologicznych w ocenie ryzyka powikłań krwotocznych u chorych w podeszłym wieku z ciężkim zwężeniem aortalnym leczonych przezcewnikowym wszczepieniem zastawki”

stanowi dobrze opracowaną, ściśle ukierunkowaną dysertację naukową. Praca dotyczy trudnego problemu jakim są zaburzenia hemostazy u pacjentów w podeszłym wieku kwalifikowanych do TAVI. Weryfikuje znaczenie struktury i funkcji multimerów czynnika von Willebranda u chorych poddawanych TAVI, określa czynniki ryzyka powikłań krwotocznych tego zabiegu oraz analizuje czynniki ryzyka wystąpienia małopłytkowości – ostateczne wnioski pracy mają znaczenie praktyczne.

Praca spełnia wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych, a równocześnie stanowi materiał, który może być podstawą publikacji w czasopiśmie naukowym.

Biorąc pod uwagę wartość merytoryczną **pracę oceniam bardzo wysoko i zgłaszam wniosek o jej wyróżnienie.**

Równocześnie mam zaszczyt przedstawić **Wysokiej Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego** wniosek o dopuszczenie lek. Dariusza Zakrzewskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Katowice, 24.04.2020 r.