



**CENTRUM
DIAGNOSTYCZNO-LECZNICZE**

INTERLAB Sp. z o.o.
28 Czerwca 1956 nr161
61-505 POZNAŃ
NIP 783-00-30-212

tel. 061/8333-949
fax 061/8331-785

Prof. dr hab.med. Krystyna Zawilska

Poznań, 31.05.2013 r.

e.mail: k.zawilska@interia.pl

Recenzja pracy doktorskiej lek. Katarzyny Czerwińskiej-Jelonkiewicz pt. „Jak zmniejszyć ryzyko powikłań krwotocznych po przezcewnikowej implantacji bioprotezy aortalnej”

Tematem pracy doktorskiej lek. Katarzyny Czerwińskiej-Jelonkiewicz jest ocena częstości występowania powikłań krwotocznych i naczyniowych u pacjentów poddawanych przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej (TAVI) z powodu ciasnego degeneracyjnego zwężenia zastawki aortalnej. Jest to zagadnienie ważne zarówno z poznawczego punktu widzenia jak i dla medycyny praktycznej, ponieważ w związku ze starzeniem się populacji problem skutecznego i bezpiecznego leczenia tej najczęstszej wady nabytej serca narasta i najprawdopodobniej nadal będzie narastał. Ze względu na istniejące przeciwwskazania do kardiochirurgicznej wymiany zastawki, u znacznego odsetka pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej w starszym wieku, leczeniem z wyboru jest TAVI. Często występujące powikłania krwotoczne i naczyniowe związane z TAVI znacznie pogarszają jednak rokowanie w tej grupie chorych. Dlatego tak ważne jest poznanie nieokreślonych dotąd czynników predykcyjnych występowania tych powikłań. Autorka podjęła się ponadto śmiałego zadania wypracowania zasad optymalnego przygotowania chorych do zabiegu TAVI oraz zalecanej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

Wstęp został opracowany dobrze i zawiera najnowsze informacje dotyczące zagadnień objętych tematem pracy. W pracy poddano analizie wczesne powikłania krwotoczne

i naczyniowe, oraz późne powikłania krwotoczne i śmiertelność, które wystąpiły w związku z TAVI u 83 kolejnych pacjentów Instytutu Kardiologii.

Zastosowane metody statystyczne zostały opisane bardzo starannie, należy podkreślić szeroki zakres analiz, wymagających dużego nakładu pracy.

Uzyskane wyniki badań Autorka przedstawiła w sposób łatwy do percepcji, poprawnym językiem i w ładnej szacie graficznej. Wnioski są zgodne z uzyskanymi wynikami badań.

Osiągnięciem Autorki jest określenie niezależnych czynników ryzyka wczesnych, poważnych powikłań krwotocznych po TAVI, a także zależności częstości powikłań krwotocznych od rodzaju leczenia przeciwzakrzepowego stosowanego przed tym zabiegiem. U ponad połowy operowanych występowały wczesne powikłania krwotoczne, przy czym u około 1/4 krwawienia zagrażały życiu lub powodowały trwałe uszczerbek na zdrowiu. Powikłania te w znacznej większości przypadków były związane z drogą implantacji bioprotezy. Do powikłań naczyniowych doszło u ponad połowy pacjentów. W obserwacji odległej, trwającej średnio 12 miesięcy ($\pm 15,55$ mies.), której poddano 68 chorych, zarejestrowano późne powikłania krwotoczne u ponad połowy pacjentów, przy czym wykazano ich związek ze stosowaniem łączonego leczenia przeciwzakrzepowego dwoma lub trzema lekami.

Skutkiem powikłań krwotocznych była konieczność toczenia koncentratu krwinek czerwonych. Jako hematologowi trudno mi się zgodzić z opinią Autorki, że przetoczenia krwi, zwłaszcza młodszych preparatów masy erytrocytarnej, istotnie pogarszają rokowanie odległe. Samodzielny wpływ przetoczeń na rokowanie jest kontrowersyjny i bardzo trudny do udowodnienia. Brak danych pochodzących z dobrze zaplanowanych badań prospektywnych, gdyż przeprowadzanie takich badań jest niemożliwe m.in. ze względów etycznych. Na rokowanie wpływa szereg czynników, w tym oczywiście stan kliniczny chorego przed przetoczeniem. Co więcej, im ten stan jest cięższy (a więc na ogół rokowanie gorsze) tym często większe prawdopodobieństwo, że przetoczenie będzie właśnie potrzebne. Sądzę, że to raczej powikłania stwarzające konieczność przetoczeń preparatów krwi są istotnym niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, a przetoczenia są zależnym od nich czynnikiem wpływającym na rokowanie. Dlatego trudno mi się zgodzić ze stwierdzeniem we wniosku nr 6, że przetoczenia krwi pogarszają rokowanie odległe. Niekorzystne zmiany w preparatach krwi, o których pisze Autorka, nasilają się w miarę przechowywania, więc raczej zależność powinna być odwrotna. Dobrze, że Autorka wyciągnęła wniosek, że wpływ

przetoczeń krócej magazynowanych preparatów krwi na rokowanie odległe wymaga dalszych badań.

Oprócz określenia czynników predykcyjnych powikłań krwotocznych i naczyniowych ważnym osiągnięciem Autorki jest próba opracowania zasad optymalnego przygotowania chorych do zabiegu TAVI oraz zalecanej profilaktyki przeciwzakrzepowej. Było to trudne zadanie, gdyż u pacjentów stosowano bez randomizacji różne schematy leczenia przeciwzakrzepowego, co przy stosunkowo małej liczbie badanej utrudniło wyciągnięcie wniosków. Autorka sama krytycznie omawia ten problem w dziale „Ograniczenia pracy”. Zasady takie mogłyby mieć duże znaczenie praktyczne i mogłyby się przyczynić do zmniejszenia częstości powikłań krwotocznych i do poprawy rokowania po zabiegach TAVI.

Należy podkreślić szeroki zakres wiadomości, które Autorka zamieściła w rozdziale „Omówienie wyników badań - dyskusja”. W dyskusji należałoby dodać informację o innej możliwej przyczynie krwawień u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej – nabytej chorobie von Willebranda, zwłaszcza dla wyjaśnienia krwawień ze strony narządów niezwiązanych z implantacją bioprotezy. Z piśmiennictwa wynika, że jest to często występujące i niedodiagnozowane zaburzenie w tej grupie chorych. Dominującym objawem laboratoryjnym jest zmniejszenie w osoczu największych multimerów czynnika von Willebranda, które stwierdzono nawet w 80% przypadków zwężenia zastawki aortalnej. W różnicowaniu przyczyn powikłań krwotocznych Autorka wspomina tylko o angiodyplazji żołądkowo-jelitowej – zespole Heyde’a (nazwa na str. 94 jest niepoprawna).

Zestaw piśmiennictwa (157 pozycji) obejmuje starannie wybrane, dawne i aktualne osiągnięcia w dziedzinach związanych z tematem pracy.

Podsumowując stwierdzam, że praca doktorska lek. Katarzyny Czerwińskiej-Jelonkiewicz świadczy o bardzo dobrym przygotowaniu Autorki do pracy naukowej. Rozprawa lek. Katarzyny Czerwińskiej-Jelonkiewicz pt. „Jak zmniejszyć ryzyko powikłań krwotocznych po przezcewnikowej implantacji bioprotezy aortalnej” spełnia wymogi stawiane pracom doktorskim, wnoszę więc o dopuszczenie na jej podstawie do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wniosuję także o wyróżnienie omówionej rozprawy doktorskiej z następujących powodów:

1. Analiza zagadnień objętych tematem pracy doktorskiej została przeprowadzona bardzo starannie, z dużym nakładem pracy. Wyniki badań zawierają ocenę częstości, rodzaju oraz czynników ryzyka powikłań krwotocznych i naczyniowych u chorych

poddawanych przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej na podstawie danych z jednego ośrodka w Polsce.

2. Wnioski z pracy mają aspekt praktyczny – umożliwiają powzięcie działań, zmierzających do poprawy bezpieczeństwa zabiegu przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej.



prof. dr hab. Krystyna Zawilska