UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI

Łódź, dn. 2.02.2018 r

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza **Macieja Mitrosza**

pt: **„Przyczyny i konsekwencje wczesnej trombocytopenii po zabiegach przezcewnikowego wszczepienia zastawki aortalnej"**

Promotor: **Dr hab. n med. Agnieszka Małgorzata Tycińska**

Małopłytkowość po zabiegach przezcewnikowego wszczepienia zastawki aortalnej (TAVI) może dotyczyć nawet 70% pacjentów, przy czym u znacznej większości chorych jest bezobjawowa. Nasilenie małopłytkowości jest istotne, ponieważ najcięższa jej postać wiąże się z większą ilością powikłań naczyniowych i krwotocznych (w tym występowaniem dużych krwawień i powikłań naczyniowych), dłuższym pobytem pacjentów w oddziale intensywnej terapii, częstszym występowaniem sepsy, ostrego uszkodzenia nerek, większą liczbą niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz wyższą śmiertelnością. W większości przypadków trombocytopenia ustępuje samoistnie do czasu wypisu pacjenta ze szpitala, natomiast u ok. 7% chorych ma charakter przetrwały (tj. utrzymuje się ponad 30 dni) i wiąże się ze zwiększoną do 50% śmiertelnością roczną. Pomimo powszechności zjawiska trombocytopenii po zabiegach TAVI jego przyczyna nie jest do końca poznana.

Wobec tego badania przeprowadzone przez lekarza Macieja Mitrosza poświęcone trombocytopenii po zabiegach przezcewnikowego wszczepienia zastawki aortalnej, u pacjentów niestosujących podwójnej terapii przeciwpłytkowej ciekawie wpisują się w dotychczasowe opracowania w tej dziedzinie i posiadają znaczenie poznawcze. Przygotowując recenzję znaleziono w bazie PubMed jedynie 13 pozycji dotyczących

zagadnienia „thrombocytopenia after transcatheter aortic valve implantation" w tym dwie publikacje doktoranta, co świadczy o nowatorskim charakterze przeprowadzonych przez Doktoranta badań.

Rozprawa doktorska lekarza Macieja Mitrosza pt: „Przyczyny i konsekwencje wczesnej trombocytopenii po zabiegach przezcewnikowego wszczepienia zastawki aortalnej" jest de facto cyklem prac opublikowanych na łamach prestiżowych pism: Advances in Medical Sciences, Thrombosis Research, a zatem recenzowanie takiej pracy doktorskiej jest czystą formalnością, skoro przeszła już recenzje wydawnicze i redakcyjne tych liczących się periodyków.

Należy podkreślić, że badania zostały przeprowadzone pod kierunkiem Pani dr hab. n. med. Agnieszki Tycińskiej w uznanym ośrodku naukowym i klinicznym w kierowanej przez Pana prof. dr hab. n. med. Tomasza Hirnle Klinice Kardiochirurgii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Rozprawa doktorska lekarza Macieja Mitrosza ma formę spójnego tematycznie cyklu trzech publikacji napisanych w języku angielskim oraz ogłoszonych w międzynarodowych, recenzowanych czasopismach naukowych: dwa artykuły są pracami oryginalnymi oraz jeden artykuł poglądowy. We wszystkich artykułach doktorant jest pierwszym autorem. Należy podkreślić wysoką łączna punktację publikacji włączonych do rozprawy doktorskiej (współczynnik oddziaływania Impact Factor 5,378 oraz 55 punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego).

Rozprawa doktorska lekarza Macieja Mitrosza liczy 43 strony i ma układ klasyczny dla prac doktorskich w formie cyklu publikacji. Zawiera spis treści, wykaz publikacji, wykaz stosowanych skrótów i oznaczeń, wstęp, omówienia prac oryginalnych składających się na rozprawę doktorską wraz z wnioskami, kopie publikacji, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz piśmiennictwo.

Rozprawa napisana jest jasno, pod względem redakcyjnym nie budzi zastrzeżeń, a proporcje pomiędzy poszczególnymi częściami są odpowiednio zachowane.

W części Wstęp Doktorant w spójny sposób przedstawia aktualny stan wiedzy dotyczący budowy i funkcji płytek krwi, ogólnych danych dotyczących małopłytkowości z uwzględnieniem częstego problemu klinicznego jakim jest małopłytkowość rzekoma i jej wykluczenie, typów małopłytkowości wywołanej przez heparynę, małopłytkowości związanej z użyciem inhibitorów receptora glikoproteinowego IIb/IIIa czy inhibitorów receptora $P2Y_{12}$, znaczenia rokowniczego i opcji terapeutycznych. W części Wstęp Doktorant omawia również przyczyny małopłytkowości po zabiegach kardiochirurgicznych, omawia wskazania i metodę TAVI oraz małopłytkowość związaną z tego typu operacjami.

W kolejnej części rozprawy Doktorant przedstawił Cele (strona 12), które stanowi określenie przyczyn prowadzących do trombocytopenii wczesnej ze szczególnym uwzględnieniem aktywacji płytek krwi i układu krzepnięcia oraz ocena wpływu małopłytkowości na rokowanie odległe oraz charakterystyka pacjentów poddawanych zabiegom TAVI. Materiał i metodyka prowadzonych badań, uzyskane wyniki zostały zawarte w dwóch publikacjach oryginalnych. Omówienie w rozprawie doktorskiej badań wykonanych przez Doktoranta Macieja Mitrosza jest poprawne, lapidarne, we właściwy sposób naświetla znaczenie kliniczne podjętych badań.

Jest to prospektywne badanie przeprowadzono na grupie 32 pacjentów z przewidywaną śmiertelnością: wg EuroSCORE II- 5,2% [3,6-7], wg STS 4,79% [3,35-6,6]), z ciężką objawową stenozą aortalną, u których wykonywano zabiegi TAVI. Z badania wyłączono pacjentów, u których stosowano podwójną terapię przeciwpłytkową.

Badania przeprowadzono w oparciu o seryjne oznaczanie następujących parametrów: morfologia krwi obwodowej, stężenie selektyny P (PS) oraz czynnika płytkowego 4 (PF-4) – wskaźniki aktywacji płytek krwi, a także stężenie fragmentów protrombiny 1+2 (F1+2) –

marker aktywacji procesu krzepnięcia. Analizie poddano również czas trwania zabiegu, dawkę i czas promieniowania, ilość podanego środka kontrastowego, dawkę heparyny oraz siarczanu protaminy, bilans płynowy we wczesnym okresie pooperacyjnym, ilość przetoczeń preparatów krwiopochodnych, czas wentylacji mechanicznej oraz długość hospitalizacji.

Czynnikami wpływającymi na zmniejszenie ilości płytek krwi były: wyjściowa niska wartość średniej objętości płytek krwi (MPV) oraz zwiększona ilość użytego kontrastu radiologicznego. Wieloczynnikowa analiza regresji krokowej wykazała, że spośród wszystkich parametrów klinicznych, okołozabiegowych oraz biochemicznych posiadających potencjalny wpływ na wystąpienie trombocytopenii, jedynie ilość środka kontrastowego odgrywała istotne znaczenie.

W trakcie badania obserwowano istotną zmianę stężenia PF-4 oraz F1+2. W oparciu o analizę zmian ilości płytek krwi, stężeń powyższych markerów oraz ich wzajemne korelacje wykazano, że trombocytopenia związana z zabiegami TAVI może być wynikiem wzmożonej aktywacji układu krzepnięcia oraz płytek krwi. W analizie jednoczynnikowej zmiennymi mającymi wpływ na wystąpienie złożonego punktu końcowego pod postacią hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonu z jakiejkolwiek przyczyny były: wyjściowe obniżenie liczby płytek, erytrocytów oraz stężenia hemoglobiny, wysokie stężenie kreatyniny, a także przetaczanie koncentratów krwinek czerwonych oraz wyższe gradienty przezzastawkowe. Nie wykazano wpływu zmian stężenia PS, PF-4 oraz F1+2 na wystąpienie złożonego punktu końcowego.

Należy podkreślić, że opublikowane artykuły zawierają tabele i ryciny ułatwiające czytelnikowi zrozumienie omawianych zagadnień i uzyskanych wyników. Na uwagę zasługuje rycina podsumowująca przyczyny trombocytopenii po operacji TAVI zawarta w publikacji poglądowej i na stronie 19 w rozprawy doktorskiej.

Dyskusje w artykułach oryginalnych napisane są w sposób logiczny i merytorycznie poprawnie. Doktorant celnie porównuje uzyskane przez siebie wyniki z danymi z literatury. Doktoranta cechuje krytyczne podejście do przeprowadzonych badań związane głównie z małą grupą badaną, opisane w sekcjach - Ograniczenia pracy w publikacjach oryginalnych, co świadczy o dojrzałości naukowej.

Uzyskane wyniki pozwoliły Doktorantowi na ich podsumowanie, a następnie wysunięcie najważniejszych wniosków (strona 16 rozprawy doktorskiej):

- Wczesna trombocytopenia po zabiegach TAVI u pacjentów nieleczonych podwójną terapią przeciwpłytkową może być wynikiem aktywacji płytek krwi i układu krzepnięcia.
- Ilość użytego kontrastu radiologicznego jest istotnym czynnikiem wpływającym na zmniejszenie ilości płytek krwi po zabiegach TAVI. Dlatego też racjonalne jest dążenie do ograniczenia jego użycia w trakcie zabiegu.
- Małopłytkowość, szczególnie przedzabiegowa, wiąże się z gorszym rokowaniem odległym (zgon oraz konieczność ponownych hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych) i dlatego powinno się uwzględniać jej obecność już w momencie kwalifikacji pacjentów.

Po zapoznaniu się z pracą doktorską lekarza Macieja Mitrosza należy - niezależnie od podkreślenia bardzo wysokich jej walorów poznawczych - odnotować kilka faktów i szerzej je skomentować.

Do niewątpliwych osiągnięć Doktoranta - nadających rozprawie oryginalność - należy podjęcie badań nad zagadnieniem ważnym z klinicznego punktu widzenia, a będącego przedmiotem jeszcze niewielkiej liczby doniesień. Przezcewnikowe wszczepienia zastawki aortalnej to metoda stosowana dopiero od kilku lat. Prawdopodobne rozszerzenie wskazań do tego sposobu leczenia i dalszy rozwój mniej inwazyjnych operacji kardiochirurgicznych czynią badania, których wyniki mogą wpłynąć na optymalny dobór pacjentów, umożliwić uniknięcie powikłań, poprawić rokowanie czy zoptymalizować opiekę pooperacyjną,

niezwykle potrzebnymi i wartościowymi. W obserwacji odległej w badaniu stanowiącym podstawę rozprawy doktorskiej wykazano, że wczesna, jeszcze przedoperacyjna trombocytopenia, będąca często wyrazem wyjściowo gorszego stanu ogólnego pacjenta, istotnie wpływa na rokowanie i dlatego powinno się ją uwzględniać kwalifikując pacjentów do zabiegów TAVI. Ponadto stwierdzono, że trombocytopenia może wynikać z aktywacji płytek krwi i układu krzepnięcia, co może uzasadniać potrzebę stosowania podwójnej terapii przeciwpłytkowej w tej grupie pacjentów.

Lektura pracy doktorskiej nasuwa pewne uwagi:

1. Chętnie poznałabym opinię Doktoranta dotyczącą pierwszych wyników badania ARTE (Aspirin Versus Aspirin + Clopidogrel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation) przedstawionych w publikacji Rodés-Cabau J et al. pt. Aspirin Versus Aspirin Plus Clopidogrel as Antithrombotic Treatment Following Transcatheter Aortic Valve Replacement With a Balloon-Expandable Valve: The ARTE (Aspirin Versus Aspirin + Clopidogrel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation) Randomized Clinical Trial (JACC Cardiovasc Interv. 2017 Jul 10;10(13):1357-1365) w kontekście wyników badań uzyskanych przez Doktoranta.

2. Czy mając jasno sprecyzowane cele dotyczące przyczyn i znaczenia rokowniczego małopłytkowości po operacji TAVI, wskazywać jako cel również charakterystykę pacjentów poddawanych zabiegom TAVI (strona 12 rozprawy) biorąc pod uwagę małą grupę badaną oraz to, że wyciągnięte wnioski odnoszą się do pozostałych celów badania?

3. Publikacja poglądowa włączona do rozprawy doktorskiej przedstawiona jest jedynie w formie kopii, nie zawiera opisu użytych baz medycznych oraz zastosowanych w wyszukiwaniu słów kluczowych.

W podsumowaniu chciałabym stwierdzić, że pozytywnie oceniam wartość naukową przedstawionej pracy, a wysunięte w recenzji uwagi w niczym nie umniejszają tej oceny.

Wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lekarza Macieja Mitrosza do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie rozprawy. Wniosek o wyróżnienie motywuję wysoką jakością przeprowadzonych badań naukowych co wskazuje na biegłe opanowanie przez Doktoranta warsztatu pracy naukowej. Ponadto wyniki badań zostały opublikowane w prestiżowych międzynarodowych czasopismach naukowych.

2036467

Dr hab. n. med.
Agata Bielecka-Dąbrowa
specjalista kardiolog
Kierownik Pracowni Diagnostyki Kardiologicznej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
tel. 532 109 172

Agata Bielecka-Dąbrowa

Łódź 2.02.2018

Dr hab. n. med. Agata Bielecka-Dąbrowa