Recenzja pracy doktorskiej lek. Kamila Poloka

pt. „Analiza aktywności układów krzepnięcia i fibrynolizy w okresie okołozabiegowym w kontekście powikłań okołooperacyjnych u pacjentów poddawanych zabiegom naczyniowym"

Recenzent:

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Windyga

Na przedstawioną mi do recenzji rozprawę doktorską lek. Kamila Poloka pod tytułem *Analiza aktywności układów krzepnięcia i fibrynolizy w okresie okołozabiegowym w kontekście powikłań okołooperacyjnych u pacjentów poddawanych zabiegom naczyniowym* składa się cykl 3 prac opublikowanych w latach 2017-2020 w czasopismach Vascular (IF 1,176), Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery (IF 0,796) i British journal of Anaesthesia (IF 6,199). Doktorant jest pierwszym autorem dwóch pierwszych prac oraz drugim autorem w trzeciej pracy. Większość współautorów poszczególnych prac wyraziła zgodę na przedłożenie ich przez lek. Kamila Poloka jako części rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów. Większość ze współautorów wskazała w swych oświadczeniach na indywidualny wkład lek. Kamila Poloka przy zaprojektowaniu badania, zbieraniu danych klinicznych, analizie statystycznej, analizie i interpretacji wyników oraz przygotowaniu i sprawdzeniu manuskryptu. Ponieważ każda praca miała więcej niż 5 współautorów, doktorant musiał przedstawić oświadczenia co najmniej 4 współautorów i swoje (Rozporządzenie MNiSW z 30 stycznia 2018 r.). Doktorant dopełnił tego obowiązku.

W drugim rozdziale rozprawy pt. *Wstęp i teoretyczne podstawy pracy* rozprawy doktorant wyjaśnia dlaczego pacjenci poddawani zabiegom naczyniowym są narażeni na szereg powikłań okołooperacyjnych, z których najwięcej miejsca lek. Kamil Polok poświęca okołozabiegowemu zawałowi mięśnia sercowego (perioperative myocardial infarction, PMI) i uszkodzeniu mięśnia sercowego po zabiegu niekardiochirurgicznym (myocardial injury after noncardiac surgery, MINS). Doktorant podkreśla, że wystąpienie MINS ma istotny związek z 30-dniową śmiertelnością. W dalszej części *Wstępu* lek. Kamil Polok prowadzi rozważania na temat potencjalnego związku zaburzeń układu krzepnięcia krwi i fibrynolizy z występowaniem PMI i MINS, cytując dane z piśmiennictwa naukowego. W ostatniej części *Wstępu* doktorant przedstawia swoje hipotezy badawcze.

W trzecim rozdziale rozprawy lek. Kamil Polok opisuje cele rozprawy doktorskiej, tj.: 1) Porównanie przedoperacyjnej aktywności układu krzepnięcia i fibrynolizy pomiędzy pacjentami poddawanymi zabiegom naczyniowym z powodu miażdżycy zarostowej tętnic kończyn dolnych (PAD) oraz tętniaka aorty brzusznej (AAA) w kontekście występowania poważnych powikłań sercowo-naczyniowych (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, zgon) w obserwacji 30-dniowej; 2) Ocena okołooperacyjnych zmian w aktywności układów krzepnięcia i fibrynolizy u pacjentów poddawanych zabiegom naczyniowym; 3) Ocena związku pomiędzy przedoperacyjną aktywnością układu krzepnięcia i fibrynolizy, a występowaniem MINS u pacjentów poddawanych zabiegom naczyniowym.

Rozdział IV traktuje o metodologii badań przeprowadzonych przez doktoranta. Lek. Kamil Polok wyjaśnia, że projekt stanowiący podstawę rozprawy doktorskiej był częścią międzynarodowego prospektywnego badania obserwacyjnego *Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation Study* (VISION). Protokół badania uzyskał akceptację Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego (nr KBET/74/B/2010 z dnia 24.06.2010 r.).

W dalszej części tego rozdziału doktorant opisuje kryteria włączenia i wyłączenia z badania oraz przebieg badania. Do panelu markerów laboratoryjnych układu krzepnięcia i fibrynolizy ocenianych w trakcie badania włączono: fibrynogen, aktywność czynnika VIII (FVIII), antygen i aktywność kofaktora ristocetyny czynnika von Willebranda (odpowiednio, VWF:Ag i VWF:RCof), aktywność antytrombiny (AT), stężenie dimeru-D, zawartość kompleksów plazmina-antyplazmina (PAP) oraz zawartość tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA). Zdefiniowano 3 punkty końcowe w badaniu: 1) MINS – stężenie hsTnT (wysokoczuła troponina T) w dowolnym pomiarze po zabiegu wynoszące ≥50 ng/l przy jednoczesnym wzroście pooperacyjnego stężenia hsTnT o co najmniej 20% w stosunku do stężenia przed operacją; 2) zawał mięśnia sercowego – zgodnie z III Uniwersalną Definicją Zawału Mięśnia Sercowego; 3) udar mózgu – nowy ogniskowy ubytek neurologiczny, co do którego uważa się, że ma przyczynę naczyniową, a jego objawy nie ustępują w ciągu 24h.

Badaniem objęto 475 pacjentów. U 47 z nich rozpoznano MINS. Do pacjentów z MINS dopasowano (pod względem wieku, płci, wskazań do zabiegu, czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, przedoperacyjnej podaży heparyny) 84 pacjentów bez MINS. W ten sposób uzyskano grupę 131 osób, u których przeprowadzono analizę wcześniej wspomnianych laboratoryjnych markerów układu krzepnięcia i fibrynolizy w próbkach krwi pobranych przed zabiegiem. W grupie 38 pacjentów wykonano dodatkowe oznaczenia w ciągu 6-12h po zabiegu.

W rozdziale V doktorant przedstawia i omawia uzyskane wyniki. W pierwszym artykule, autor wykazał, że u pacjentów z PAD aktywności FVIII i VWF:RCof były wyższe zaś stężenie dimeu-D niższe w porównaniu do pacjentów z AAA. W analizie wieloczynnikowej analizowanych parametrów laboratoryjnych i klinicznych doktorant zaobserwował istotny związek między FVIII, VWF i dimerem-D a wiekiem pacjentów i współwystępowaniem cukrzycy (w tym ostatnim przypadku występował związek z FVIII i fibrynogenem). Nie zanotowano natomiast różnic między badanami grupami w częstości występowania złożonego punktu końcowego (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, zgon w obserwacji 30-dniowej). Autor konkluduje, ze różnice w aktywności układu krzepnięcia i fibrynolizy w obu grupach nie przełożyły się na częstość występowania istotnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

W drugim artykule autor analizuje wybrane parametry układu krzepnięcia i fibrynolizy u pacjentów poddawanych zabiegom naczyniowym. Doktorant zaobserwował zmniejszenie FVIII, AT i wzrost stężenia dimeru-D w całej grupie, ale przyznaje, ze interpretacja uzyskanych wyników nie jest łatwa. Autor podkreśla, że różne zjawiska okołozabiegowe, np. krwawienie, czy śródoperacyjne stosowanie heparyny mogą znacząco wpływać na oceniane parametry. Doktorant zauważył, że wyniki parametrów fibrynolizy (dimer-D i tPA) nie pozwalały na stwierdzenie czy dominuje przytłumienie czy pobudzenie tego układu. Autor wskazał nadto na znaczące różnice wyników wybranych parametrów laboratoryjnych między pacjentami z PAD i AAA. Można je podsumować w ten sposób, że w trakcie interwencji naczyniowej u tych pacjentów dochodzi do zmian w układzie krzepnięcia i fibrynolizy, których wynikiem jest wyrównanie różnic zaobserwowanych w publikacji nr 1 w próbkach krwi pobranych przed rozpoczęciem interwencji naczyniowej. Autor podkreśla, że słabością tego badania była mała liczba analizowanych pacjentów.

W trzecim artykule doktorant ocenił związek przedoperacyjnej aktywności układów krzepnięcia i fibrynolizy z występowaniem MINS. U pacjentów z MINS autor zaobserwował istotnie statystycznie wyższe stężenie fibrynogenu, FVIII, VWF:RCof i VWF:Ag, dimeru-D oraz kompleksu PAP. Nadto u pacjentów z MINS występowało istotnie statystycznie wyższe stężenie białka C-reaktywnego. Doktorant wskazuje, że uzyskane wyniki sugerują, że patogeneza MINS może być zbliżona do patogenezy zawału mięśnia sercowego typu I.

W rozdziale VI doktorant przedstawia 5 wniosków: 1) pacjenci z PAD mają wyższą przedoperacyjną aktywność krzepnięcia i niższą aktywność fibrynolizy niż pacjenci z AAA; 2) nie wykazano istotnych różnic między pacjentami operowanymi z powodu PAD i AAA w zakresie występowania poważnych powikłań sercowo-naczyniowych, tj. zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu oraz zgonu; 3) zabiegi naczyniowe mają wpływ na aktywność krzepnięcia i fibrynolizy, przy czym wpływ jest różny u pacjentów operowanych z powodu PAD i AAA; 4) operacje naczyniowe z powodu PAD wiążą się z aktywacją układu fibrynolizy, a u pacjentów operowanych z powodu AAA obserwuje się większą aktywację układu krzepnięcia; 5) Istnieje związek pomiędzy zwiększoną przedoperacyjną aktywnością układów krzepnięcia i fibrynolizy, a częstością występowania MINS.

Jak podkreśla we wstępie swej pracy lekarz Kamil Polok, rocznie na świecie wykonuje się kilkanaście milionów zabiegów naczyniowych, a pacjenci poddawani tym zabiegom są w grupie ryzyka wystąpienia poważnych powikłań w układzie sercowo-naczyniowym. Zatem wybór tematu rozprawy doktorskiej jest aktualny i ważny zarówno z poznawczego punktu widzenia jak i dla medycyny praktycznej, np. w kontekście kwalifikacji do operacji, czy stosowania antykoagulantów w okresie okołooperacyjnym.

Należy podkreślić staranne, przejrzyste i logiczne opisanie celów pracy, zastosowanych metod badawczych i doboru pacjentów. Także omówienie i podsumowanie wyników badań jest logiczne i spójne ze stawianymi przez doktoranta celami pracy i zastosowanymi przez niego metodami badawczymi. W mojej opinii doktorant wykazał zarówno wnikliwość, jak i – potrzebny, zwłaszcza przy interpretacji wyników badań naukowych – krytycyzm. O tym ostatnim świadczy przyznanie przez doktoranta, że zbyt mała liczebność grup badawczych była ograniczeniem niektórych części badania. Wnioski wypływają z uzyskanych wyników badań i zostały prawidłowo sformułowane.

Pozytywnie oceniając pracę doktorską lek. Kamila Poloka mam do doktoranta trzy pytania. Pierwsze dotyczy często używanego przez doktoranta określenia „aktywność układu krzepnięcia i fibrynolizy". Czy rzeczywiście na podstawie pomiaru kilku parametrów tych dwóch układów można mówić o pobudzeniu albo przytłumieniu układu krzepnięcia lub fibrynolizy? Przecież oprócz oznaczonych w pracy lek. Kamila Poloka fibrynogenu, FVIII, VWF:Ag i VWF:RCof, AT, dimeru-D, PAP oraz tPA można oznaczyć co najmniej jeszcze dziesiątki innych markerów aktywacji lub przytłumienia krzepnięcia i fibrynolizy, których wyniki – przynajmniej teoretycznie – mogłyby stać w sprzeczności z wynikami uzyskanymi w pracy doktorskiej. Drugie pytanie – co stoi za wyborem takich, a nie innych parametrów krzepnięcia i fibrynolizy, które doktorant postanowił zbadać w swej pracy? I ostatnie pytanie, które kieruję do klinicysty – czy doktorant widzi jakieś praktyczne zastosowanie wyników swoich badań?

Podsumowując stwierdzam, że praca doktorska lek. Kamila Poloka pt. „Analiza aktywności układów krzepnięcia i fibrynolizy w okresie okołozabiegowym w kontekście powikłań okołooperacyjnych u pacjentów poddawanych zabiegom naczyniowym" wnosi nowe dane w zakresie poznawczym i dla medycyny praktycznej. Autor udowadnia w tej pracy, że jest dobrze przygotowany do pracy naukowej.

Praca lekarza Kamila Poloka pt. „Analiza aktywności układów krzepnięcia i fibrynolizy w okresie okołozabiegowym w kontekście powikłań okołooperacyjnych u pacjentów poddawanych zabiegom naczyniowym" spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim i dlatego wnoszę o dopuszczenie na jej podstawie do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Windyga

INSTYTUT HE[illegible]
KLINIKA ZAB[illegible] HEMOSTAZY
I CHORÓB WEWNĘTRZNYCH
02-776 Warsz[illegible] [illegible]diry Gandhi 14
tel. 022 3[illegible] [illegible] fax 022 34 96 159

KIEROWNIK KLINIKI ZABURZEŃ HEMOSTAZY
I CHORÓB WEWNĘTRZNYCH
Instytutu Hematologii i Transfuzjologii
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Windyga