

Warszawa, 12.05.2021r.



**Michał Karliński, dr hab. n. med.**

Instytut Psychiatrii i Neurologii

II Klinika Neurologiczna

Ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa

## **Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarza Marcina Wiącka**

**pt.: „Okolozabiegowe wartości ciśnienia tętniczego a wyniki leczenia udaru niedokrwienego mózgu metodą trombektomii mechanicznej.”**

### **Problem badawczy**

Pomimo postępu jaki dokonał się w zakresie prewencji pierwotnej, leczenia ostrej fazy choroby oraz rehabilitacji, udar mózgu pozostaje jedną z wiodących przyczyn zgonów i niepełności. Udar mózgu w zdecydowanej większości przypadków ma charakter niedokrwieny. Złotym standardem leczenia tej jednostki chorobowej jest od dwóch dekad dożylne leczenie trombolityczne, do którego przed kilku laty dołączyła trombektomia mechaniczna. W świetle aktualnej wiedzy trombektomia jest najskuteczniejszą metodą poprawiającą rokowanie po udarze niedokrwienym mózgu powstającym w wyniku zamknięcia lub krytycznego zwężenia jednej z dużych tętnic wewnątrzczaszkowych. W Polsce upowszechniana jest na szerszą skalę od 2019r. w mechanizmie programu pilotażowego finansowanego przez NFZ. Istotnym aspektem tej metody jest brak pełnej zgodności pomiędzy dobrym efektem radiologicznym (przywrócenie przepływu przez zamknięte naczynie) a efektem klinicznym (utrzymanie dotychczasowej samodzielności pacjenta).

Dlatego nieustannie prowadzone są prace badawcze mające na celu zoptymalizowanie selekcji pacjentów oraz zidentyfikowanie modyfikowalnych czynników ryzyka niekorzystnego efektu trombektomii mechanicznej. Jednym z takich czynników jest okolozabiegowa kontrola ciśnienia tętniczego krwi.

W tym kontekście podjęty przez Kandydata temat należy uznać za ważny poznawczo oraz jednocześnie istotny klinicznie. Szczegółowa i wszechstronna analiza zależności

między okołozabiegowymi wartościami ciśnienia tętniczego krwi i ich zmianami a skutecznością i bezpieczeństwem trombektomii wykonywanej przy pomocy nieodczepialnego stentu wnosi nowe elementy do aktualnej wiedzy medycznej. Pozwala również na formułowanie wniosków specyficznych dla populacji polskiej oraz funkcjonowania polskiego systemu ochrony zdrowia.

### **Strona formalna rozprawy**

Przedstawiona do oceny rozprawa została wykonana w Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego pod kierunkiem Prof. dr hab. n. med. Haliny Bartosik-Psujek. Ma typowy układ i zawiera wszystkie wymagane części. Liczy 134 strony, jest podzielona na 12 rozdziałów, zawiera 7 rycin, 52 tabele oraz 185 pozycji piśmiennictwa.

W tekście można zauważyć pojedyncze drobne błędy literowe lub redakcyjne, przesunięcie wierszy w niektórych tabelach względem pierwszej kolumny oraz niepełne ujednoczenie liczby miejsc po przecinku w odniesieniu do raportowanych wartości procentowych.

### **Strona merytoryczna rozprawy**

Wstęp został podzielony na 5 podrozdziałów, w których Kandydat omówił definicję i epidemiologię udaru mózgu, rozwój trombektomii mechanicznej oraz czynniki wpływające na uzyskiwany efekt terapeutyczny ze szczególnym uwzględnieniem roli ciśnienia tętniczego krwi. Uwagę w tej części rozprawy zwraca:

1. Brak odniesienia do publikowanych przez NFZ danych dotyczących liczby hospitalizacji z powodu udaru mózgu w Polsce. Warto przytoczyć te dane, jako najbardziej aktualne i najbardziej zbliżone do stanu faktycznego.
2. Uprozczone omówienie kryteriów kwalifikacji do trombektomii mechanicznej przyjętych w badaniu DAWN. Warto zaznaczyć, że w tym konkretnym badaniu niedopasowanie (mismatch) odnosi się do dysproporcji pomiędzy ciężkim klinicznie zespołem neurologicznym a niewielką objętością ogniska zawałowego w neuroobrazowaniu.

Pomimo opisanych powyżej niedoskonałości, wstęp jest napisany wyczerpująco i z odniesieniami do aktualnego piśmiennictwa. Stanowi dobre uzasadnienie do podjętego tematu badań.

Głównym celem badania była ocena zależności pomiędzy okołozabiegowymi wartościami ciśnienia tętniczego krwi oraz ich zmianami w trakcie i po zabiegu trombektomii mechanicznej a długoterminowymi i krótkoterminowymi markerami skuteczności leczenia oraz występowaniem powikłań leczenia udaru mózgu. Poszczególne pytania badawcze są adekwatne do celu i zostały sformułowane w sposób przejrzysty.

Badanie ma charakter retrospektywnej analizy kolejnych w pełni sprawnych przed wystąpieniem udaru mózgu pacjentów (N=148), którzy zostali poddani trombektomii mechanicznej w Centrum Interwencyjnego Leczenia Udaru Mózgu Kliniki Neurologii Szpitala Wojewódzkiego Nr 2 w Rzeszowie w okresie od 1 grudnia 2018 roku do 31 grudnia 2019 roku. Kandydat starannie i wyczerpująco opisuje stosowaną w ośrodku macierzystym procedurę leczenia trombektomią mechaniczną, metodę doboru grupy oraz metody badawcze. Przyjęta metodyka, w tym metodyka analizy statystycznej, jest adekwatna i nie budzi istotnych zastrzeżeń. W materiale uwagę zwraca bardzo wyraźna przewaga przypadków trombektomii prowadzonych w znieczuleniu ogólnym (84% zabiegów), która rzutuje na dalszą interpretację uzyskanych wyników. Zagadnienie to jest jednak w sposób odpowiedni zaakcentowane w części metodycznej, uzasadnione silną preferencją zespołu anestezyjologicznego pracującego w ośrodku oraz omówione w dyskusji. Uwagę w tej części rozprawy zwraca:

1. Nietypowa definicja dużego i bardzo dużego deficytu neurologicznego, odpowiednio 16-20 i >20 punktów w NIHSS.
2. Brak opisanego uzasadnienia dla przyjętych w pracy wartości granicznych umiarkowanego (20-39%) i znacznego (>40%) spadku wartości ciśnienia tętniczego krwi.
3. Nietypowa definicja przewlekłej choroby serca obejmująca patologie o zróżnicowanym znaczeniu prognostycznym, tj. przewlekłą niewydolność serca (klasyczny negatywny czynnik prognostyczny w udarze mózgu), wadę zastawkową, kardiomiopatię oraz przetrwały otwór owalny.
4. Brak opisanego uzasadnienia dla wyodrębnienia grupy pacjentów z początkową wartością skurczowego ciśnienia tętniczego krwi >120 mmHg.

Być może dla homogenności wyników i możliwości ich zewnętrznej walidacji w przypadku planowanej publikacji warto ograniczyć populację do 132 pacjentów z udarem

niedokrwiennym z przedniego kręgu unaczynienia. Przygotowując publikację warto też podjąć się próby oceny ładunku hipotensji poprzedzającej rekanalizację, rozumianej na przykład jako liczba pomiarów MAP o wartości o co najmniej 40% niższej niż przed rozpoczęciem zabiegu.

Wyniki zostały podzielone na 7 podrozdziałów odnoszących się do kolejnych wskaźników zmienności okołozabiegowego ciśnienia krwi i jego wartości granicznych. Opisane są szczegółowo tekstem, który uzupełniają dość liczne tabele oraz pojedyncze ryciny. Niektóre z tabel zawierają informacje odnoszące się do pojedynczego parametru, co dobrze ogniskuje uwagę czytelnika na pojedynczym problemie. Jednocześnie sprawia jednak wrażenie nadmiarowości tabeli i utrudnia łączoną ocenę kilku podobnych problemów. W mojej ocenie brakuje nieco osobnego podrozdziału dedykowanego wynikom analizy regresji logistycznej z zestawem tabel odnoszących się do związku analizowanych parametrów z poszczególnymi punktami podlegającymi ocenie. Brakuje również ujęcia w tabelach z wynikami regresji logistycznej wartości ilorazów szans dla zmiennych towarzyszących. Pomimo przytoczonych niedoskonałości, opis wyników należy uznać za satysfakcjonujący i pełny.

### **Dyskusja wyników i wnioski**

Dyskusja jest podzielona na 7 podrozdziałów tożsamyh z podrozdziałami w części poświęconej wynikom. W tej części rozprawy Kandydat w sposób wyczerpujący, wnikliwy i krytyczny odnosi się do uzyskanych wyników. Syntetycznie zestawia je z aktualnym piśmiennictwem oraz umiejętnie interpretuje. Zasadnie podkreśla rolę stosowanego w ośrodku znieczulenia ogólnego powodującego spadki ciśnienia tętniczego krwi w początkowej fazie zabiegu jeszcze przed uzyskaniem rekanalizacji oraz zaznacza brak protokołu ścisłej kontroli wartości ciśnienia tętniczego krwi podczas zabiegu w ośrodku.

Wnioski sformułowane są w sposób poprawny i precyzyjny. Odnoszą się do wszystkich postawionych w pracy pytań badawczyh, aczkolwiek nie zawsze wprost i w nieco innej kolejności.

Podsumowując, całość pracy Kandydata oceniam bardzo dobrze. Temat jest ważny, zastosowana metodyka poprawna, prezentacja wyników wyczerpująca, dyskusja interesująca, a wyciągnięte wnioski uzasadnione. Pewne zidentyfikowane w niniejszej recenzji niedoskonałości nie umniejszają wartości pracy.

### **Konkluzja recenzji**

Stwierdzam, że rozprawa lekarza Marcina Wiącka pt.: „Okolozabiegowe wartości ciśnienia tętniczego a wyniki leczenia udaru niedokrwienego mózgu metodą trombektomii mechanicznej” prezentuje bardzo dobry poziom naukowy i spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami). Stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną Kandydata oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Wnoszę do Rady Naukowej Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego o dopuszczenie lekarza Marcina Wiącka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Michał Karliński