

Katowice, dn. 25 czerwca 2022 roku

dr hab. n. med. Anetta Lasek-Bal, prof. SUM

Katedra i Klinika Neurologii Wydziału Nauk o Zdrowiu

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

ul. Ziołowa 45/47, 40-635 Katowice

tel.: 32 359 83 06; e-mail: abal@sum.edu.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Klaudii Nowak pt. „Prognostic factors in patients with acute ischemic stroke treated with mechanical thrombectomy” („Czynniki rokownicze u chorych z ostrym udarem niedokriennym mózgu leczonych przy pomocy mechanicznej trombektomii”) wykonana na wniosek Przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego- Collegium Medicum w Krakowie

Wstęp

Od kilku lat jesteśmy świadkami dynamicznego rozwoju reperfuzyjnych metod leczenia udaru mózgu, w tym trombektomii mechanicznej u pacjentów z udarem związanym z okluzją dużego naczynia. Dotychczas zidentyfikowano kilka niezależnych czynników skuteczności i bezpieczeństwa metody. Profil kliniczny pacjenta, podobnie jak wybrane czynniki logistyczne przed- i wewnątrzszpitalne oraz techniczne bezpośrednio związane z procedurą należą do ważnych modyfikatorów efektu trombektomii- stopnia rekanalizacji tętnicy oraz stanu funkcjonalnego pacjenta w ostrym okresie choroby.

Badania nad znaczeniem wybranych parametrów klinicznych dla rokowania odległego u pacjentów leczonych endowaskularnie przynoszą rozbieżne wyniki.

Powyższe, podobnie jak względnie wysoki odsetek wczesnej reokluzji po trombektomii oraz tzw. daremnej reperfuzji inspirują do dalszych badań w celu ustalenia optymalnych kryteriów selekcji pacjentów, wyboru metody udrażniania oraz terapii przeciwzakrzepowej. Są też zachętą dla ośrodków specjalizujących się w instrumentalnej terapii udaru mózgu do dzielenia się własnym doświadczeniem praktycznym i wynikami badań naukowych.

Powierzona mi do recenzji praca doktorska wpisuje się w aktualny nurt badawczy dot. nowoczesnych metod leczenia udaru mózgu.

Celem pracy było ustalenie znaczenia trzech wybranych parametrów:

- czasu od zachorowania do nakłucia pachwiny
- wcześniejszej terapii antykoagulacyjnej
- infekcji w ostrym okresie udaru

dla radiologicznej oraz klinicznej skuteczności trombektomii mechanicznej u pacjentów z udarem mózgu.

Warte podkreślenia, że badaniom poddano modyfikowalne determinanty trombektomii a uzyskane wnioski nie tylko poszerzają teoretyczną wiedzę specjalistyczną ale mogą dostarczyć konkretnych wskazówek praktycznych.

Informacje o recenzowanej Pracy Doktorskiej

Przedłożoną do recenzji rozprawę doktorską stanowią trzy prace oryginalne powiązane tematycznie, opublikowane w 2020 r. w czasopiśmie z listy JCR o łącznym wskaźniku oddziaływania $IF= 3.397$ i punktach ministerialnych= 120.

Praca liczy 62 strony, na których przedstawiono wykaz publikacji wraz z pełnymi tekstami artykułów będących podstawą do ubiegania się o tytuł naukowy, wstęp odnoszący się do prezentowanych artykułów, cele pracy (główny i szczegółowe), streszczenia w języku polskim i angielskim, podsumowanie, piśmiennictwo oraz oświadczenia współautorów dokumentujące istotny udział Doktorantki w realizacji badań oraz przygotowaniu publikacji.

Rozprawa doktorska została przygotowana starannie, zawiera wymagane składowe w logicznej kolejności o przejrzystym układzie.

We wstępie Doktorantka krótko odnosi się nowoczesnych metod leczenia udaru, w tym trombektomii mechanicznej. Prezentuje zagadnienia będące przedmiotem opublikowanych badań oraz powód ich podjęcia- brak badań w tym zakresie lub rozbieżności w wynikach uzyskanych przez innych autorów.

W kolejnym rozdziale (Cele Pracy) Doktorantka precyzuje główny oraz dodatkowe cele badawcze- określenie prognostycznego znaczenia wybranych, modyfikowalnych czynników rokowniczych w grupie pacjentów z ostrym udarem niedokrwinnym leczonych przyczynowo za pomocą mechanicznej trombektomii. Parametry poddane ocenie w aspekcie skuteczności terapii (radiologicznej oraz klinicznej) to: czas od zachorowania do nakłucia tętnicy udowej,

ekspozycja na antykoagulant w okresie poprzedzającym interwencję oraz infekcja wymagająca antybiotykoterapii podczas hospitalizacji spowodowanej udarem mózgu.

Kolejny rozdział stanowią teksty prac naukowych będących podstawą pracy doktorskiej.

Artykuł pierwszy pt. „Time from stroke onset to groin puncture affects rate of recanalisation after mechanical thrombectomy: a real- life single centre experience”, autorstwo zbiorowe, pierwszym autorem jest Doktorantka, której udział zgodnie z udokumentowanym stanowiskiem współautorów wyniósł 40%.

Celem pracy była ocena znaczenia czasu od wystąpienia objawów udaru do nakłucia tętnicy udowej dla stopnia rekanalizacji tętnicy u 223 pacjentów leczonych endowaskularnie z powodu ostrego udaru mózgu.

Wśród kilku analizowanych parametrów (demograficznych, klinicznych, logistycznych związanych z terapią) jako potencjalnych modyfikatorów radiologicznego efektu trombektomii, wyłącznie czas między zachorowaniem a nakłuciem tętnicy udowej okazał się niezależnym czynnikiem determinującym rekanalizację. Wynik badania potwierdził wcześniejsze dowodzące, że zarządzanie czasem w ostrym udarze mózgu może poprawić wyniki leczenia.

Artykuł drugi, pt. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke during therapeutic anticoagulation: long- term outcomes”, autorstwo zbiorowe, pierwszym autorem jest Doktorantka, której udział zgodnie z udokumentowanym stanowiskiem współautorów wyniósł 40%.

Celem pracy była ocena potencjalnego znaczenia antykoagulacji w okresie poprzedzającym trombectomię mechaniczną u 291 pacjentów z udarem mózgu dla efektu klinicznego zdefiniowanego jako dobry stan funkcjonalny wg zmodyfikowanej skali Rankina w 90 dobie od zachorowania lub zgon w okresie trzech miesięcy od wystąpienia udaru mózgu.

W pracy zidentyfikowano parametry rokownicze dla poudarowego stanu funkcjonalnego. Starszy wiek oraz słaba rekanalizacja okazały się zmiennymi niezależnymi pogarszającymi rokowanie w zakresie stanu pacjentów po udarze mózgu. Ekspozycja na antykoagulację nie miała istotnego wpływu na funkcjonalny stan pacjentów w 90 dobie od trombektomii mechanicznej. To ważne doniesienie z uwagi na fakt, że spośród wszystkich pacjentów z udarem mózgu ok. 10% stosuje antykoagulację a spośród poddanych trombektomii mechanicznej odsetek ten rośnie co najmniej 3- krotnie. Zgodnie z obecnym doświadczeniem,

trombektomia u pacjentów stosujących antykoagulację zwiększa ryzyko transformacji zawału mózgu jednak rezultaty badań dot. wpływu na stan funkcjonalny w obserwacji odległej są rozbieżne. Zaprezentowane w pracy doktorskiej wyniki stanowią cenne uzupełnienie aktualnej wiedzy w temacie.

Artykuł trzeci pt. „Post- stroke infection in acute ischemic stroke patients treated with mechanical thrombectomy”, autorstwo zbiorowe, pierwszym autorem jest Doktorantka, której udział zgodnie z udokumentowanym stanowiskiem współautorów wyniósł 35 %.

Celem pracy było ustalenie czy infekcja wymagająca antybiotykoterapii w trakcie hospitalizacji spowodowanej udarem u 291 pacjentów ma znaczenie dla klinicznego efektu trombektomii w obserwacji 3- miesięcznej.

Zgodnie z wynikami, prawie 30% pacjentów podczas hospitalizacji rozwinęło infekcję wymagającą antybiotykoterapii. Płeć męska oraz transformacja krwotoczna udaru niedokrwiennego istotnie zwiększały ryzyko infekcji podczas hospitalizacji. W pracy zdefiniowano parametry korzystne rokowniczo w zakresie poudarowego stanu funkcjonalnego oraz zwiększające ryzyko zgonu w ciągu trzech miesięcy od zachorowania. Infekcja w ostrym okresie udaru mózgu miała neutralny wpływ na stan funkcjonalny pacjentów. Konsekwencją depresji immunologicznej w ostrym udarze jest z jednej strony ograniczenie miejscowego zapalenia w mózgu ale z drugiej- wzrost podatności na infekcję, której niekorzystna rola u pacjentów z udarem mózgu została wielokrotnie dowiedziona. Niewiele jest jednak badań w tym zakresie u pacjentów leczonych endowaskularnie. Wyniki uzyskane przez Doktorantkę stanowią uzupełnienie aktualnej literatury w temacie.

W Streszczeniu Autorka podsumowała wyniki oraz przedstawiła wnioski z opublikowanych badań.

Piśmiennictwo zawiera 17 pozycji, wśród których większość (13) pochodzi z ostatniej dekady.

Z uznaniem odnoszę się do wartości merytorycznej pracy doktorskiej. Poniżej przedstawiam uwagę i pytania, które mogą być przedmiotem dyskusji w trakcie obrony rozprawy.

W wynikach pracy dot. znaczenia antykoagulacji u pacjentów poddanych trombektomii, której wartość poznawczą oceniam najwyższej spośród trzech artykułów- zabrakło mi w sekcji Wyniki informacji nt. parametrów koagulacji- INR, APTT, PT. Jedynie w Dyskusji pojawiła się informacja nt. odsetka pacjentów z nieprawidłowym APTT i PT wśród stosujących bezpośrednio doustne antykoagulanty- prezentacja bardziej szczegółowych wyników i analiza

efektu trombektomii w zależności od poziomu antykoagulacji podniosłaby poznawczą i praktyczną wartość badania.

Czy przeprowadzono podstawowe badanie układu krzepnięcia u pacjentów zakwalifikowanych do trombektomii?

Czy przeprowadzono analizę efektu trombektomii w zależności od poziomu aktywności antykoagulacyjnej u pacjentów stosujących terapię przeciwzakrzepową?

Powyższe pytania świadczą o tym, że praca pobudza do dyskusji i może inspirować do dalszych badań.

Ogólna ocena rozprawy doktorskiej lek. Klaudii Nowak jest bardzo pozytywna. Przedstawiony cykl prac jest interesującym przedsięwzięciem naukowym zmierzającym do rozwiązania konkretnego zadania- ustalenia znaczenia wybranych parametrów dla skuteczności trombektomii mechanicznej w perspektywie krótkoterminowej (efekt radiologiczny) oraz długoterminowej (efekt kliniczny).

Praca ma charakter poznawczy i poszerza naszą wiedzę w zakresie wewnątrznaczyniowej terapii udaru mózgu. Dostarcza także wniosków praktycznych dot. modyfikowalnych parametrów determinujących efekt leczenia. Uznaję, że wybór tematu cyklu publikacji jest zasadny w kontekście obecnej nauki i rozwoju nowoczesnych metod leczenia chorób układu nerwowego.

Recenzowana przeze mnie rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r., poz. 1789).

Wobec powyższego mam zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego- Collegium Medicum w Krakowie wniosek o dopuszczenie lek. Klaudii Nowak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku



