

dr hab. med. Marcin Protasiewicz prof. UMW  
Katedra i Klinika Kardiologii  
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich  
ul. Pasteura 1, 50-367 Wrocław  
e-mail: marcin.protasiewicz@umw.edu.pl

### **Recenzja rozprawy doktorskiej**

#### **„Powikłania krwotoczne po przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej”**

**lek. Karol Zbroński**

Z bardzo dużym zaciekawieniem przyjąłem do recenzji pracę doktorską lek. Karola Zbrońskiego, oceniającą częstość powikłań krwotocznych po przezcewnikowym leczeniu zwężenia zastawki aortalnej. Zaciekawienie było tym większe, że ostatnie kilka lat mojej pracy poświęciłem w dużej części tej grupie chorych i przezcewnikowym metodom leczenia opisywanej wady serca a ograniczenie ilości powikłań było i jest dla mnie, jak i wielu innych, jednym z głównych aspektów które przyświecają w codziennej pracy. Wszyscy mamy świadomość, że wystąpienie poważnych krwawień okołozabiegowych wiąże się ze zdecydowanie gorszym rokowaniem długookresowym pacjentów. Poznanie mechanizmów i czynników wpływających na redukcję niekorzystnych incydentów krwotocznych może z pewnością przynieść istotną poprawę wyników naszej pracy.

Zwężenie zastawki aortalnej jest powszechnie uznanym czynnikiem skrócenia długości życia i pogorszenia jego komfortu u dotkniętych nią pacjentów. Trzeba jednocześnie zaznaczyć, że grupa chorych poddawana zabiegowi przezcewnikowego leczenia zwężenia zastawki aortalnej (TAVI) jest specyficzna a jednocześnie trudna i wymagająca dla badacza. Jak powszechnie wiadomo zabiegi TAVI rezerwowane są, szczególnie w naszym kraju, dla pacjentów, którzy charakteryzują się wysokim ryzykiem okołoperacyjnym, co związane jest z

podeszłym wiekiem i mnogością chorób współistniejących. Z tego względu jest to grupa chorych mało mobilna, trudna w kontakcie, często zmęczona trudami i niedogodnościami długiego życia. Tym większy szacunek dla lek. Karola Zbrońskiego, iż podjął się badania mimo obiektywnych trudności, których na pewno ona sama jak i promotor Prof. dr hab. Zenon Huczek nie mogli nie dostrzegać od samego początku.

Przedstawione mi do recenzji dzieło ma charakter cyklu trzech oryginalnych, ściśle ze sobą związanych publikacji. Wszystkie publikacje pojawiły się w czasopiśmie recenzowanym o znamienym współczynniku wpływu - Impact Factor. Na wszystkie badania Autor uzyskał zgody właściwej Komisji Bioetycznej. Jako cele pracy Doktorant wyznaczył

1. poszerzenie dostępnej wiedzy na temat potencjalnie istotnych czynników związanych z występowaniem powikłań krwotocznych po przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej, a w szczególności: - ocena wpływu zastosowania siarczanu protaminy

2. ocena częstości występowania zaburzeń funkcji czynnika von Willebranda u chorych poddawanych zabiegom TAVI i SAVR, porównanie zmian funkcji vWF po obu zabiegach oraz wpływ wyjściowej funkcji vWF na pozabiegowe powikłania krwotoczne

W przypadku zabiegów TAVI zgodnie z obowiązującym konsensusem ekspertów z 2012 r., w okresie okołozabiegowym zalecane jest stosowanie heparyny niefrakcjonowanej, natomiast podanie siarczanu protaminy w celu odwrócenia jej działania UFH jest zalecane w przypadku dostępu przezkoniuszkowego oraz udowego u chorych obarczonych wysokim ryzykiem krwawienia. W praktyce, zastosowanie siarczanu protaminy nie jest rutynowe, zależy od decyzji operatora, charakterystyki pacjenta i zwyczajów ośrodka. W dotychczasowej literaturze brakuje informacji dotyczącej problematyki tego zagadnienia.

W pracy zatytułowanej „Use of protamine sulfate during transfemoral transcatheter aortic valve implantation – a preliminary assessment of administration rate and impact on complications” autor poddał retrospektywnej analizie 186 pacjentów poddanych zabiegowi TAVI wykonanego z dostępu przez tętnice udową. Analiza dotyczyła częstości podawania siarczanu protaminy celem pozabiegowego odwrócenia działania heparyny niefrakcjonowanej (UFH) oraz wpływu podania protaminy na częstość występowania powikłań krwotocznych, ocenianych według powszechnie uznanych kryteriów VARC. Spośród wszystkich badanych siarczan protaminy otrzymało 39 pacjentów (21%), średnia dawka leku

wynosiła 0.5 mg/100 IU UFH. Pierwszorzędowy punkt końcowy zdefiniowany jako duże krwawienie autor zaobserwował u 24.7% chorych z całej populacji w obserwacji 48 godzinnej. Nie zanotowano istotnych różnic w zakresie wystąpienia dużych krwawień pomiędzy pacjentami otrzymującymi siarczan protaminy a grupa kontrolną (25.6% vs 24.7%,  $p=0.9$ ). Dodatkowymi ważnymi obserwacjami było stwierdzenie w analizie wieloczynnikowej iż płeć żeńska istotnie zwiększała częstość występowania istotnych krwawień, a płeć żeńska, zabieg w znieczuleniu ogólnym oraz dawka UFH na kilogram masy ciała pacjenta zwiększały częstość występowania krwawień dużych i krwawień zagrażających życiu łącznie.

Analizując rezultaty pracy zwraca uwagę dość wysoki odsetek powikłań krwotocznych w badanej populacji. Nie jest on jednak znacznie odbiegający od innych obserwacji, co zauważa sam autor. Pewnym wytłumaczeniem takich wyników może być fakt iż badanie dotyczyło dość wczesnej fazy leczenia TAVI w Polsce (obserwacja dotyczyła pacjentów z lat 2010-2016) a tym samym pewnych „błędów młodości” i dopiero stopniowego zbierania doświadczenia przez zespół. Innym wytłumaczeniem może być również zastosowanie zastawek o mechanicznym sposobie uwalniania, które prawdopodobnie mogły wymagać użycia koszulek naczyniowych większego kalibru a tym samym istotniejszego uszkodzenia naczynia udowego. Stąd moje pytanie do autora – czy dysponuje danymi dotyczącymi częstości zastosowania tego rodzaju zastawek? (**Pytanie nr 1**). Ciekawi mnie również u jak dużego odsetka pacjentów w omawianym badaniu zastosowano dostęp przezskórny a u ilu wykorzystano dostęp chirurgiczny do tętnicy udowej (**Pytanie 2**). W mojej ocenie mogło to mieć wpływ na wyniki końcowe. Zdaje sobie jednocześnie sprawę, że pytania dotyczą populacji leczonej ponad 5-10 lat temu i dostępność informacji może być ograniczona.

Podczas opisu ograniczeń opisywanego badania sam autor zauważa, że jego główną słabością był charakter retrospektywny, co może nieść pewne ograniczenia dotyczące wniosków i znaczenia pracy. Mierząc się z tymi wątpliwościami Doktorant podjął się przeprowadzenia kolejnego badania, które zatytułował „Protamine sulfate during transcatheter aortic valve implantation (PS TAVI) — a single-center, single-blind, randomized placebo-controlled trial”. W pracy tej autor ponownie skoncentrowała się na analizie wpływu zastosowania siarczanu protaminy na częstość występowania krwawień po zabiegu TAVI. Należy jednak zaznaczyć, że tym razem jednak badanie miało charakter kontrolowanego placebo, pojedynczo zaślepionego i randomizowanego. Do badania włączono 100 pacjentów

zakwalifikowanych do zabiegu TAVI z dostępu przez tętnice udową jednocześnie z wykorzystaniem zamykaczy naczyniowych. Pacjentów, po skutecznej implantacji bioprotezy aortalnej, poddano randomizacji w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej siarczanu protaminy lub do grupy placebo. Skuteczność odwrócenia działania heparyny oceniano za pomocą oznaczenia ACT po zabiegu. Grupy badana i kontrolna nie różniły się w aspekcie charakterystyk demograficznej i zabiegowej. Łącznie 47 osób spośród wszystkich pacjentów otrzymało siarczan protaminy, a pierwszorzędowy punkt końcowy zdefiniowany jako wystąpienie krwawienia zagrażającego życiu lub dużego krwawienia w przeciągu 48 godzin od zabiegu wystąpił u 21% tych pacjentów. Pomimo procentowo większego odsetka krwawień w grupie pacjentów otrzymujących placebo (36%), wpływ siarczanu protaminy nie wiązał się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ilości krwawień ( $p = 0.11$ ). Nie obserwowano także różnic w zakresie drugorzędowych punktów końcowych obejmujących krwawienia małe, epizody zakrzepowo-zatorowe oraz śmiertelność całkowitą.

Biorąc pod uwagę fakt iż opisywana populacja dotyczyła chorych leczonych w latach 2016-2020 nieco zdziwiłem się, że ilość powikłań krwotocznych nie zmieniła się w stosunku do populacji z badania „Use of protamine sulfate during transfemoral transcatheter aortic valve implantation – a preliminary assessment of administration rate and impact on complications”. Czyżby dalsze stosowanie zastawek uwalnianych mechanicznie mogło mieć wpływ na takie rezultaty? Bardzo znamienne jest jednak istotne ograniczenie, w porównaniu do wcześniejszej populacji, jednego z najpoważniejszych powikłań jakim jest wystąpienie udaru mózgu. W tym aspekcie widać zdecydowany progres, co z całą mocą należy podkreślić a przy okazji zaznaczyć wagę doświadczenia ośrodka leczącego pacjentów metoda TAVI..

Zwiększone ryzyko krwawień u chorych poddanych zabiegowi TAVI może zależeć również od nieprawidłowej funkcji płytek krwi. Jak stwierdzono u około 20-70% pacjentów z ciasną stenozą aortalną występuje nieprawidłowa funkcja czynnika von Willebranda (vWF), który niezbędny jest do właściwej hemostazy płytkowej. U pacjentów tych stwierdzono zwiększoną tendencję do krwawień skórnych, śluzówkowych i z przewodu pokarmowego (tzw. zespół Heyde'a). W pracy „Pre-procedural abnormal function of von Willebrand Factor is predictive of bleeding aftersurgical but not transcatheter aortic valve replacement” Doktorant podjął się analizy wpływu wyjściowej funkcji vWF na pozabiegowe powikłania krwotoczne u pacjentów poddanych zabiegom TAVI oraz, co ciekawe, zabiegom chirurgicznej

wymiany zastawki aortalnej.

Bezpośrednim celem omawianej pracy była ocena wpływu stężenia antygenu vWF, aktywności vWF oraz ich stosunku na pozabiegowe powikłania krwotoczne oraz ocena wystąpienia różnic w zmianach funkcji vWF w zależności od wybranej metody leczenia – chirurgicznej lub przezskórnej. Badanie przeprowadzone zostało w dwóch doświadczonych ośrodkach klinicznych. Analizie poddano 100 pacjentów z ciasną stenozą aortalną z których 52 było leczonych TAVI, a 48 – chirurgicznie (SAVR). Wyjściowo nie zanotowano różnic w parametrach funkcji vWF pomiędzy grupą TAVI i SAVR. Po zabiegu obserwowano podobny statystycznie wzrost odsetka pacjentów, u których wyjściowo obniżona funkcja vWF uległa normalizacji (95% w grupie TAVI oraz 87% w grupie SAVR,  $p = 0.4$ ). Bardzo ciekawą obserwacją było stwierdzenie braku różnic w zakresie częstości występowania poważnych krwawień i krwawień zagrażających życiu w obu grupach (19% w grupie TAVI oraz 23% w grupie SAVR,  $P = 0.7$ ). Świadczyć to może, w mojej ocenie o ,z jednej strony, błędnym powszechnym przekonaniu, iż zabiegi chirurgiczne obciążone są zwiększoną utratą krwi, z drugiej o wysokiej klasy zespołach chirurgicznych w obu ośrodkach, z trzeciej i dla mnie najważniejszej, o konieczności podkreślenia faktu, że zabiegi przezskórne muszą nieść mniejszą ilość powikłań krwotocznych niż procedury chirurgiczne dla uzyskania lepszych rezultatów długookresowych. Kluczowym rezultatem opisywanej pracy było stwierdzenie przez Doktoranta, że wyjściowo nieprawidłowa funkcja vWF istotnie zwiększała ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych w grupie chorych poddanych SAVR, ale pozostawała bez wpływu na krwawienia po TAVI.

W tej, jak sami autorzy zaznaczają, jednej z pierwszych analiz bezpośrednio porównujących funkcję vWF u pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym lub TAVI stwierdzono również szybszy powrót właściwych parametrów vWF po zabiegach przezskórnych. Rodzi to szereg pytań, w szczególności czy mógł być to główny mechanizm odpowiadający za brak związku między funkcją vWF a częstością krwawień w grupie TAVI.

Rolą recenzenta jest również odniesienie się do słabszych stron ocenianego doktoratu. Zastanawia mnie fakt iż w dwóch pierwszych publikacjach Doktorant pominął analizę dotyczącą parametru określanego powszechnie jako SFAR (Sheath-to-femoral-artery-ratio) – czyli stosunku średnic koszulki dostarczającej do średnicy naczynia udowego. W mojej ocenie zastosowanie tego parametru mogłoby dostarczyć bardziej precyzyjnych informacji dotyczących

stosunków anatomicznych i związku pomiędzy powikłaniami a wielkością zastosowanego systemu dostarczającego zastawki TAVI. Drugą ważną informacją, która byłaby pomocna dla oceny pełnego obrazu, to analiza ilości i dystrybucji zwapnień w naczyniu udowym. Czy Doktorant mógłby się odnieść do tych zastrzeżeń (pytanie 3 i 4), które jednak, jak pragnę szybko zaznaczyć, nie umniejszają znacząco wartości obu prac a tym bardziej całej rozprawy pracy doktorskiej.

Podsumowując cykl przedstawionych mi do recenzji prac chciałem w pierwszej kolejności zaznaczyć, że niosą one wiele ciekawych i istotnych klinicznie zapytań. Widzę konieczność głębszej analizy racjonalności zastosowania siarczanu protaminy po zabiegach TAVI celem redukcji powikłań krwotocznych. Dodatkowo ciekawą byłaby, szersza niż obecna w literaturze, analiza ewentualnego wpływu siarczanu protaminy na ilość powikłań zatorowo-zakrzepowych, w szczególności udarów mózgu po TAVI.

Po drugie cykl publikacji jest dobrze przemyślany w formie, przejrzysty i spójny. Każda z przedstawionych prac ma logiczny, przyjazny dla czytelnika układ. Metodologia wszystkich zebranych prac została opisana poprawnie. Zwraca uwagę właściwy dobór metod badawczych dla wiarygodnej realizacji celów badania. Autor zastosowała poprawne analizy statystyczne. Strona graficzna prac jest poprawna, jakość i czytelność rycin i tabel – dobra.

Po trzecie zauważalny i godny podkreślenia jest wkład pracy, który był potrzebny dla pozyskania danych w tak trudnej i wymagającej grupie pacjentów.

Założenia działu zostały w pełni zrealizowane. Umiejętny wybór tematu i rozwiązanie postawionych problemów powodują, że stanowi ono poszerzenie literatury przedmiotu i tym samym, w mojej ocenie, rozprawa doktorska spełnia wymogi warunki określone w art. 13 ustawy z dnia 13 marca 2003r. o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz 595 z późniejszymi zmianami) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. Z 2018r. Poz 1669 z późniejszymi zmianami). Zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Warszawskiego z wnioskiem o dopuszczenie lek. Karola Zbrońskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku

Marcin Protasiewicz

dr hab. Marcin Protasiewicz prof. UMW  
KARDIOLOG  
specjalista chorób wewnętrznych  
1458242