

## OCENA

### rozprawy doktorskiej lek. Mariusza Kozaka

#### pt.: „Wyniki stentowania tętnicy szyjnej wewnętrznej u pacjentów ze śródoperacyjną nietolerancją zacisku w czasie endarterektomii ”

W krajach cywilizowanych średnia długość życia człowieka wydłużyła się znacznie na przestrzeni wieków, jednak zjawisku temu towarzyszą trudne do rozwiązania problemy natury psychologicznej, społecznej i przede wszystkim medycznej.

Udary mózgu są istotną przyczyną trwałego inwalidztwa i śmiertelności. Udary niedokrwienne mózgu stanowią blisko 80% wszystkich udarów i w 30% przypadków związane są z miażdżycą zewnątrzczaszkowych tętnic mózgowych. W tym przypadku skuteczną formą profilaktyki udaru jest udrożnienie tętnicy szyjnej wewnętrznej, a odpowiednie leczenie inwazyjne w odpowiednim czasie może zapobiec pogorszeniu jakości życia chorego, jego kalectwu lub śmierci. Określenie optymalnych wskazań do leczenia inwazyjnego zwężenia tętnic szyjnych uwzględniających stopień zwężenia tętnicy, objawowy lub bezobjawowy przebieg choroby, płeć pacjenta, czas interwencji, czy wybór metody operacyjnej przypominają poszukiwania Świętego Graala, ponieważ wytyczne leczenia tej choroby są najczęściej modyfikowanymi zaleceniami postępowania w chirurgii naczyniowej.

Uwzględniając powyższe rozważania, uważam za w pełni uzasadnione włączenie się Autora ocenianej rozprawy w nurt badań poświęcony tej tematyce.

Recenzowana rozprawa doktorska obejmuje 97 stron tekstu zawierającego 23 ryciny i 28 tabel, wykazy – skrótów, tabel i rycin, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz 248 pozycji piśmiennictwa. Układ pracy jest typowy dla klasycznych rozpraw doktorskich.

W pierwszej części pracy Autor kompetentnie i w sposób budzący zainteresowanie czytającego omawia patofizjologię niedokrwienia mózgu oraz wyniki badań klinicznych dedykowanych leczeniu zwężenia przedczaszkowych tętnic domózgowych. Następnie szczegółowo charakteryzuje klasyczne i wewnątrznacyniowe techniki operacyjne z uwzględnieniem historii ich rozwoju, zasad użycia czasowego przepływu i systemów neuroprotekcji, sposobów monitorowania czynności mózgu. Tę część pracy uzupełnia omówienie wskazań i przeciwwskazań do leczenia inwazyjnego zwężenia tętnic szyjnych różnymi technikami operacyjnymi w świetle wytycznych EBM oraz opis powikłań pooperacyjnych, w tym ogólnoustrojowych, neurologicznych i miejscowych.

Z analizy piśmiennictwa wynika, że nietolerancja zacisku związana jest ze zwiększonym ryzykiem powikłań neurologicznych w okresie pooperacyjnym, co Autor rozprawy wielokrotnie podkreśla w tej części pracy. Wskazuje on jednocześnie, że bezpośrednia lub odroczone konwersja zabiegu klasycznego do wewnątrznacyniowego jest porównywalną pod względem bezpieczeństwa alternatywą postępowania w stosunku do kontynuacji zabiegu klasycznego z czasowym przepływem. Niestety cytowane piśmiennictwo nie odnosi się odroczonego stentowania tętnicy szyjnej, a jedynie do bezpośredniej konwersji. Mam nadzieję, że termin „odroczone” w tym miejscu pracy jest wyłącznie niefortunnym sformułowaniem, ponieważ wydaje się, że w piśmiennictwie brak jest danych na temat wyników odroczonego stentowania tętnicy szyjnej w przypadku nietolerancji zacisku w przebiegu klasycznej operacji i właśnie ten fakt stanowi zasadnicze przesłanie do postawienia celów niniejszej pracy.

Doktorant postawił trzy zasadnicze cele swojej pracy. Pierwszy i trzeci są sformułowane w sposób prawidłowy. Natomiast drugi wydaje się być cząstkowym celem pierwszego. Ponadto założenie porównania wyników własnych z wynikami z piśmiennictwa nie powinno być celem pracy, ponieważ odniesienie wyników własnych do tych z piśmiennictwa jest zasadniczą częścią każdej pracy naukowej. Uważam również, że hipotezę badawczą należy formułować w trybie

przypuszczającym, a nie twierdzącym. Natomiast potwierdzenie hipotezy powinno być sformułowane w trybie twierdzącym.

Do analizy Autor rozprawy włączył imponującą liczbę 1652 chorych zakwalifikowanych do operacji endarterektomii tętnicy szyjnej w I Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej WUM w okresie 15 lat. Przyjmując 30 sekundowy czas nietolerancji zacisku tętnicy szyjnej, wyodrębniano grupę badaną składającą się z 26 mężczyzn i 13 kobiet. U 95% z nich stwierdzono przynajmniej jeden czynnik predysponujący do nietolerancji zacisku tętnicy szyjnej. W opisanych kryteriach wyłączenia nie ujęto jednak chorych, u których śródoperacyjne objawy niedokrwienia OUN ustępowały po podwyższeniu systemowego ciśnienia tętniczego. Chociaż Autor wspomina o grupie chorych z krótkim czasem nietolerancji zacisku wykluczonych z badania, u których objawy niedokrwienia OUN ustępowały po podwyższeniu ciśnienia tętniczego. Również w opisie postępowania śródoperacyjnego nie ma wzmianki o próbie ponownego zacisku tętnicy szyjnej po podwyższeniu ciśnienia systemowego. Należałoby uściślić, czy taki manewr wykonywano u wszystkich chorych z 30 sekundowym czasem nietolerancji zacisku.

Autor rozprawy porównuje wyniki odroczonego leczenia wewnątrznaczyniowego w grupie badanej, do opisanych w piśmiennictwie wyników leczenia chorych z nietolerancją zacisku tętnicy szyjnej, u których kontynuowano zabieg operacyjny z czasowym przepływem. Brak własnej grupy kontrolnej wpływa na wartość pracy, chociaż jest to postępowanie akceptowalne i możliwe dzięki rozbudowanej statystyce zastosowanej w pracy. Kolejne pytanie dotyczy średnicy balonu do predilatacji ciasnego zwężenia tętnicy szyjnej – czy wykorzystywano również balony o średnicy 2 lub 2,5 mm? Kończąc ocenę tej części pracy podkreślę jej największy atut. Średni czas obserwacji klinicznej chorego w grupie badanej wynosi 42 miesiące. Ponadto wszystkich chorych oceniano pod względem funkcjonalności w skalach Barthel i Rankin'a.

Kolejna uwaga dotyczy mediany czasu pomiędzy próbą operacji klasycznej, a leczeniem wewnątrznaczyniowym, która wyniosła 44 dni. Oczywiście, według aktualnych wytycznych jest to

czas nieakceptowalny, ale na przestrzeni 15 lat rekomendowany czas rewaskularyzacji chorego z objawowym zwężeniem tętnicy szyjnej skrócił z 6 miesięcy do 14 dni, do czego Doktorant poprawnie odniósł się w swojej pracy.

Przechodząc do oceny rozdziałów „Wyniki” oraz „Omówienie wyników” podkreślę benedyktyński wkład pracy Doktoranta w przygotowanie tej części rozprawy. Ocena 30-, 60-dniowych, rocznych oraz 2- i 5-letnich wyników leczenia to istotny walor poznawczy recenzowanej pracy. Analiza metodą regresji logistycznej potwierdziła istotny wpływ restenozy na ryzyko wystąpienia udaru po 12 miesiącach od leczenia. Wzrost poziomu restenozy o 1% oznacza wzrost ryzyka udaru późnego o 4%. Ponadto wyznaczono optymalny punkt odcięcia dla poziomu restenozy jak predyktora udaru późnego. Otrzymano wartość 40% u pacjentów z nietolerancją zacisku. W dotychczasowych wytycznych wskazaniem do reinterwencji w przypadku restenozy u chorych z objawowym zwężeniem tętnicy szyjnej była wartość 50%. I ten wynik przeprowadzonych badań uważam za najbardziej istotny.

Dotychczasowe wyniki badań na temat postępowania z chorym podczas endarterektomii tętnicy szyjnej z nietolerancją zacisku nie są jednoznaczne. W jednym z nich bezpośrednia konwersja do zabiegu wewnątrznacyniowego powinna być preferowana w stosunku do kontynuacji operacji z czasowym przepływem. W kolejnym obie metody postępowania nie różnią się pod względem ryzyka powikłań neurologicznych. Inne zaś podkreśla całkowite bezpieczeństwo stosowania czasowego przepływu. W rozdziale „Dyskusja” Doktorant umiejętnie analizuje wyniki własne konfrontując je z wynikami innych badań. Dyskusja przeprowadzona jest rzeczowo, poparta licznymi odnośnikami do piśmiennictwa.

Analizując wyniki dotychczasowych badań należy pamiętać, że czynnikiem wpływającym na ryzyko powikłań neurologicznych w okresie pooperacyjnym jest nietolerancja zacisku, a nie jedno z dwóch rozwiązań pozwalających dokończyć w takim przypadku rewaskularyzację. Dlatego słusznym jest założenie poszukiwania czynników pozwalających wyselekcjonować już w okresie

przedoperacyjnym chorych, u których dojdzie do nietolerancji zacisku podczas endarterektomii tętnicy szyjnej i kwalifikowania tych chorych do pierwotnej implantacji stentu. W pełni zgadzam się z uwagą, że ograniczeniem dotychczasowych badań nad optymalnym sposobem postępowania u chorych z nietolerancją zacisku podczas endarterektomii tętnicy szyjnej jest ich jednoośrodkowy charakter oraz bardzo mała liczba chorych poddanych takiej analizie, co jest przesłanką do zorganizowania dużego badania wieloośrodkowego.

Autor rozprawy słusznie stwierdza, że niewątpliwą i bezsporną przewagą leczenia wewnątrznacyniowego nad klasycznym jest brak ryzyka uszkodzenia nerwów czaszkowych. Jednak nie zgodzę się z dalszą częścią wyводу, że znalazło to potwierdzenie również w tej pracy. W operacji klasycznej do uszkodzenia nerwów czaszkowych dochodzi na etapie preparowania tętnicy, a nie na etapie jej udrażniania. Przewaga operacji wewnątrznacyniowej w tym zakresie polega na unikaniu etapu preparowania tętnicy szyjnej, a w grupie badanej wszyscy chorzy mieli preparowaną tętnicę szyjną. Brak uszkodzenia nerwów czaszkowych wskazuje wyłącznie na biegłość operatorów, a nie na przewagę odroczonego leczenia wewnątrznacyniowego.

Prace podsumowują trzy wnioski. Pierwszy i trzeci są odpowiedzią na wytyczony cel pracy i wynikają z przeprowadzonych badań. Nie zgodzę się w pełni z drugim wnioskiem, że implantacja stentu do tętnicy szyjnej wewnętrznej w połączeniu z optymalnym leczeniem zachowawczym, u pacjentów z nietolerancją zacisku w czasie operacji klasycznej, istotnie zmniejsza 2-letnie ryzyko udaru w porównaniu z wynikami operacji otwartych w tej grupie chorych lub samodzielnym leczeniem zachowawczym. Brak własnej grupy kontrolnej oraz metaanaliza wyłącznie z jedną jednoośrodkową pracą porównującą wyniki odległe bezpośredniego, a nie odroczonego zastosowania CAS lub przepływu czasowego u 30 chorych z CCI podczas endarterektomii tętnicy szyjnej nie upoważnia do wyciągnięcia tak jednoznacznego wniosku, chyba że Autor miał na myśli kontynuowanie operacji klasycznej bez przepływu czasowego. Jednocześnie uważam, że wniosek

dodatkowy wskazujący, że reinterwencja w przypadku stwierdzenia zwężenia nawrotowego u pacjentów z nietolerancją zacisku redukuje ryzyko późnego udaru mózgu jest szczególnie istotny.

Bibliografia, zawierająca 248 pozycji piśmiennictwa, charakteryzuje się stosowną proporcją pomiędzy pozycjami współczesnymi i archiwalnymi.

Reasumując, moja ogólna ocena pracy jest pozytywna. Wnosi ona nowe wartości poznawcze i praktyczne. Uwagi zawarte w recenzji nie pomniejszają wartości pracy i mogą być uwzględnione na etapie przygotowywania wyników do publikacji.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki ( Dz. U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.) 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 późn. zm.)”. W związku z powyższym mam zaszczyt przedłożyć Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Mariusza Kozaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK  
Oddziału Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej  
Międzyleski Szpital Specjalistyczny  
w Warszawie  
dr hab. n. med. Radosław Kowalewski  
specjalista chirurgii ogólnej i naczyniowej  
501144



dr hab. n. med. Radosław Kowalewski