

Dr hab. n. med. Piotr Dobrowolski, prof. inst.  
Kierownik Samodzielnej Poradni Lipidowej  
Klinika Nadciśnienia Tętniczego  
Narodowy Instytut Kardiologii

**Ocena rozprawy doktorskiej lekarz Anity Korczak „Rokowanie u pacjentów z ciężką stenozą aortalną kwalifikowanych do zabiegu interwencyjnego metodą przezskórną”.**

Częstość występowania istotnego zwężenia zastawki aortalnej rośnie wykładniczo wraz wiekiem i wynosi średnio: 0,2% w grupie pacjentów pomiędzy 50. a 59. rokiem życia, 1,3% w wieku 60–69 lat, 3,9% w wieku 70–79 lat i 9,8% u osób w wieku 80–89 lat. Zwężenie zastawki aortalnej jest trzecią, po nadciśnieniu tętniczym i chorobie wieńcowej, najczęstszą chorobą układu sercowo-naczyniowego. W ostatnich latach zmieniła się natomiast etiologia stenozy aortalnej, m.in. w związku ze zmniejszającą się częstością występowania choroby reumatycznej i starzeniem się populacji. Stenozę aortalną dzielimy na postać wrodzoną lub nabytą. Dominującą przyczyną stenozy aortalnej na podłożu wrodzonej wady w grupie osób młodszych (w wieku ok. 50 lat) jest wada pod postacią zastawki aortalnej jedno- dwu lub czteropłatkowej zastawki aortalnej. Najczęstszą z nich jest dwupłatkowa zastawka aortalna (BAV – bicuspid aortic valve), która występuje średnio u 1–2.5% populacji. U dorosłych pacjentów, BAV odpowiada za około połowę przypadków ciężkiej stenozy aortalnej, która ujawnia się w znacznie młodszym wieku (4. lub 5. dekada życia) w porównaniu do pacjentów z trójpłatkową zastawką aortalną. Nabyta postać wady dzieli się na pierwotną i wtórną. Najczęstszą przyczyną nabytego zwężenia zastawki aortalnej jest choroba degeneracyjna związana z masywnymi zwapnieniami zastawki, która pojawia się głównie u pacjentów starszych. Do wtórnych postaci zależy wiele chorób, które Doktorantka szczegółowo opisała w dysertacji.

Zwężenie zastawki aortalnej przez długi okres czasu nie daje objawów klinicznych. Dlatego też, najczęściej wada ta jest rozpoznawana przypadkowo. Podstawową metodą służącą do rozpoznania zwężenia zastawki aortalnej jest przezskórnego badania echokardiograficzne. Oceniając trzy parametry: pole powierzchni zastawki aortalnej (AVA – *aortic valve area*), maksymalną prędkość przepływu i średni gradient ciśnienia przez zastawkę, można stenozę aortalną zakwalifikować do jednego z czterech typów. Najczęstszą jest wysokogradientowa stenoza aortalna.

Po rozpoznaniu wady kluczowe jest ustalenie dalszego sposobu postępowania. Pacjenci spełniający kryteria do leczenia zabiegowego poddawani są wymianie zastawki aortalnej. Leczenie interwencyjne jest jedyną skuteczną metodą leczenia ciężkiej stenozы aortalnej. Najczęściej stosowane metody zabiegowe wymiany zastawki aortalnej to: chirurgiczna wymiana zastawki aortalnej (SAVR – surgical aortic valve replacement) i przezcewnikowa implantacja zastawki aortalnej (TAVI – transcatheter aortic valve implantation). Początkowo TAVI zarezerwowane było tylko dla pacjentów z grupy dużego ryzyka operacyjnego, którzy nie zostali zakwalifikowani do chirurgicznej wymiany zastawki aortalnej. Wraz z rozwojem nowych technologii, nabywaniem doświadczenia i udoskonaleniem metody, wskazania do TAVI uległy rozszerzeniu. Od czasu publikacji w 2021 roku wytycznych ESC/EACTS dotyczące leczenia wad zastawkowych serca, w których doszło do kilku istotnych zmian, polegających m.in. na rozszerzeniu wskazań do leczenia interwencyjnego stenozы aortalnej metodą przezskórną. Dlatego też, coraz większa grupa pacjentów jest i będzie leczona w ten właśnie sposób. Jednakże, technika ta, w wielu ośrodkach w Polsce nadal znajduje się na etapie wdrażania i krzywej uczenia. Dlatego też, niezwykle istotne wydaje się przedstawienie wyników leczenia ciężkiej stenozы aortalnej metodą TAVI w jednym z pionierskich ośrodków w Polsce, będących podsumowaniem doświadczenia ośrodka oraz zidentyfikowanie czynników mających wpływ na rokowanie wczesne i odległe. Takiego zadania podjęła się, Doktorantka lekarz Anita Korczak pod opieką Pana Profesora Jarosława Drożdża wyodrębniając poniższe cele pracy doktorskiej.

**Cele pracy:**

1. Analiza skuteczności leczenia i rokowanie pacjentów z ciężką stenozą aortalną leczonych metodą przezskórną.
2. Identyfikacja czynników wpływających na skuteczność zabiegu i ryzyko wystąpienia wczesnych i późnych powikłań po TAVI.
3. Identyfikacja czynników rokowniczych po TAVI.

Przedstawiona do recenzji praca napisana jest jasno, pod względem redakcyjnym nie budzi zastrzeżeń, a proporcje pomiędzy poszczególnymi działami są odpowiednio zachowane. Należy podkreślić bardzo staranne redakcyjne przygotowanie dysertacji.

W części **Wstęp** Doktorantka w szerokim zakresie przedstawia charakterystykę zwężenia zastawki aortalnej począwszy od jej definicji poprzez epidemiologię, etiopatogenezę, diagnostykę. Bardzo skrupulatnie opisuje wskazania do leczenia zabiegowego

stenozy aortalnej. Natomiast w dalszej części Wstępu Doktorantka szczegółowo omawia metody leczenia interwencyjnego zaczynając od chirurgicznej wymiany zastawki aortalnej, a w następnym etapie metodę przezskórnej implantacji zastawki aortalnej. Informacje zawarte we Wstępie w bardzo klarowny sposób wprowadzają czytelnika w jakże trudne zagadnienie zwężenia zastawki aortalnej. Należy podkreślić, że przedstawioną wiedzę uzupełniają bardzo starannie wykonane ryciny i tabele. Przyczynia się to do usystematyzowania zawartej we Wstępie wiedzy. Uwagi szczegółowe do tej części pracy dotyczą nielicznych błędów literowych, które powinny zostać poprawione. Ponadto, zwracam uwagę na błędnie stosowane określenie „ilość” do rzeczowników policzalnych, powinno być „liczba”. Pod Tabelą 1 w objaśnieniu skrótów dwa pierwsze z nich są po angielsku i po polsku, kolejne tylko po angielsku, prosba o ujednoczenie. W tejże tabeli błędnie użyto skrótu LVOT, powinno być LVOTO (czynniki anatomiczne i zabiegowe). W podpisach rycin doszło do pomyłki w numeracji Ryciny 3 i 4- dwa razy jest Rysunek 3, brak Rysunek 4. Ponadto, opis rycin jest powinien być zgodny z Spisem Rysunków. Ponadto, Doktorantka w obszernym rozdziale Wstęp używa wielu akronimów badań. Niektóre z nich są nie rozwinięte, np. NATION, SURTAVI. Powyższe uwagi nie podważają wysokiej oceny Wprowadzenia, stanowiącej naukową podstawę dysertacji.

Kolejną część pracy doktorskiej stanowią **Cele Pracy i Hipotezy Statystyczne**. Cele i hipotezy są prawidłowo sformułowane.

W dalszej części dysertacji znajduje się część **Materialy i Metody**. Do badania włączono 80 kolejnych pacjentów z ciężką, objawową stenozą aortalną, hospitalizowanych w II Klinice Kardiologii Centralnego Szpitala Klinicznego w Łodzi w okresie od maja 2019 do maja 2020, którzy decyzją Heart Team zostali zakwalifikowani do zabiegu przezskórnej implantacji zastawki aortalnej. Należy podkreślić, że zaprojektowane przez Doktorantkę badanie jest badaniem prospektywnym, co jest dużą zaletą badania. W sposób wyczerpujący zostały podane kryteria włączenia i wyłączenia z badania. Ponadto, zawarto również zgodę Lokalnej Komisji Bioetycznej (RNN/31/19/KE). W tym miejscu prosiłbym o uzupełnienie podanych informacji. Doktorantka podaje, że w razie wątpliwości w rozpoznaniu istotnego zwężenia zastawki aortalnej w badaniu przezklatkowym, wykonywane było badanie echokardiograficzne przezprzełykowe. Jakie parametry echokardiograficzne były oceniane i jaka była liczba wykonanych badań przezprzełykowych? Ponadto, czy w grupie chorych zakwalifikowanych do TAVI były osoby z hipercholesterolemią rodzinną?

Kolejną częścią jest opis metod statystycznych- **Analiza statystyczna**. Dobór metod statystycznych jest właściwy. Na uwagę zasługuje jednak brak szczegółowo opisanej metody statystycznej- jedno i wieloczynnikowej regresji, które są przedstawiane w kolejnej części pracy doktorskiej. Należy również rozważyć ujednoczenie nomenklatury stosowanej w dysertacji- analiza jednoczynnikowa vs analiza jednowymiarowa. Nadmieniam o tym jedynie z formalnego zobowiązania recenzenta, nie ma to bowiem wpływu na ocenę pracy.

**Wyniki** pracy zaprezentowano bardzo przejrzysto. Są one przedstawione klarownym, adekwatnym do rozprawy naukowej językiem, a zrozumienie najważniejszych danych ułatwia ich zestawienie w czytelnie opracowanych tabelach i rycinach. W tym miejscu pragnę podkreślić ogrom pracy włożonej przez Doktorantkę w opracowanie wyników. Lektura tej części dysertacji nasunęła mi kilka pytań. Po pierwsze, dlaczego tak duży odsetek chorych miał wykonywaną koronarografię (93,8%) w celu oceny tętnic wieńcowych? Czy w Ośrodku przed zabiegiem operacyjnym preferowana jest koronarografia? Czy PCI było jednoczasowe z zabiegiem koronarografii? Kolejnym zagadnieniem do krótkiego wyjaśnienia jest wysoka częstość stosowania kwasu acetylosalicylowego (75%) u pacjentów włączonych do badania. Czy wszyscy mieli wskazania do jego stosowania? Następnym zagadnieniem wymagającym komentarza ze strony Doktorantki jest zakwalifikowanie 9 pacjentów z dwupłatkową zastawką aortalną do TAVI, co jest niezgodne z Tabelą 1., w której Doktorantka podaje, że BAV jest wskazaniem do leczenia chirurgicznego.

**Dyskusja** jest wyczerpująca, świadczy o znakomitej znajomości lekarz Anity Korczak omawianej problematyki. Odnosząc się do tej części pracy doktorskiej, nasuwa się kolejne pytanie. Doktorantka wykazała, że migotanie przedsionków zwiększa częstości występowania wczesnych powikłań po TAVI o 66,7%. Czy zatem zdaniem Doktorantki, choroba ta nie powinna być przeciwwskazaniem do zabiegu TAVI?

Uzyskane wyniki pozwoliły Doktorantce na ich podsumowanie, a następnie wysunięcie najważniejszych wniosków:

1. Rokowanie pacjentów z ciężką stenozą aortalną leczonych metodą TAVI w Klinice Kardiochirurgii Centralnego Szpitala Klinicznego w Łodzi w latach 2019–2020 jest dobre (odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w obserwacji rocznej wynosi 8,75%; n=7).

2. Wartość prognostyczna skal ryzyka operacyjnego EuroSCORE II i STS po zabiegach TAVI w badanej populacji jest niska.
3. Niezależnymi czynnikami zwiększającymi ryzyko wczesnych powikłań po TAVI są: migotanie przedsionków, stopień niedomykalności natywnej zastawki aortalnej oraz implantacja zastawki Edwards Sapien 3.
4. Niezależnym czynnikiem zmniejszającym ryzyko wczesnych powikłań po TAVI jest włączenie kwasu acetylosalicylowego przed zabiegiem u pacjentów, niemających wskazań do przyjmowania leków przeciwkrzepliwych z innych powodów.
5. Niezależnymi czynnikami zwiększającymi ryzyko późnych powikłań po TAVI są: stężenie kreatyniny w surowicy krwi przed zabiegiem, choroba nowotworowa w wywiadzie i ostra niewydolność nerek rozpoznana po wykonaniu procedury TAVI.
6. Niezależnym czynnikiem zwiększającym ryzyko zgonu po zabiegach TAVI w obserwacji rocznej jest wyjściowe, rejestrowane przed zabiegiem stężenie NT-proBNP  $\geq 1250$  pg/ml.

**Piśmiennictwo** jest adekwatne i pomocne dla czytelnika zainteresowanego pogłębieniem tematu dysertacji.

Uważam, że zabrakło krótkiego podsumowania dotychczasowego dorobku naukowego Doktorantki w postaci tabeli lub sumarycznego opisu. Niemniej jednak jestem świadomy, że takie podsumowanie nie jest stałym zwyczajem i zależy przede wszystkim od zasad obowiązujących na poszczególnych Uczelniach.

Uważam, że jednym z najważniejszych dokonań Doktorantki jest wykazanie niskiej wartości prognostycznej skal ryzyka operacyjnego EuroSCORE II i STS. Może to przyczynić się do wyboru innego narzędzia do kalkulacji ryzyka i poprawić rokowanie chorych po zabiegach wewnątrznaczyniowej implantacji zastawki aortalnej. Kolejnym bardzo ważnym elementem poznawczym płynącym z powyższej Dysertacji jest wykazanie, że niezależnym czynnikiem zmniejszającym ryzyko wczesnych powikłań po TAVI jest włączenie kwasu acetylosalicylowego przed zabiegiem. To również może przyczynić się do zmniejszenia liczby powikłań po zabiegu. Ponadto wykazanie, że stężenie NT-proBNP  $\geq 1250$  pg/ml przed zabiegiem TAVI jest niezależnym czynnikiem zwiększenia ryzyka zgonu po zabiegu TAVI, będzie bardzo przydatne w kwalifikacji chorych do procedur oraz w planowaniu opieki pozabiegowej (np. większa częstość wizyt kontrolnych). Na pewno, może przyczynić się to do zmniejszenia powikłań wczesnych i późnych po zabiegu TAVI.

Przedstawiona praca niewątpliwie otwiera nowy kierunek badań w dziedzinie leczenia, najczęściej występującej wady nabytej serca jaką jest stenoza aortalna. Niewątpliwie, takie prace jak recenzowana przyczyniają się do poszerzenia wiedzy klinicznej. Myślę, że otrzymane wyniki pozwolą na szersze ich wykorzystanie w praktyce klinicznej u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej.

Uważam, że praca Pani Doktor Anity Korczak stanowi bardzo interesujące studium oparte na rzetelnym 'warsztacie' naukowym i niewątpliwie pogłębia wiedzę o omawianym zagadnieniu i będzie zaliczane do ważnych opracowań w tej dziedzinie. Jeszcze raz chcę podkreślić bardzo rzetelne przygotowanie Dysertacji przez Doktorantkę pod przewodnictwem Pana Profesora Jarosława Drożdża.

Podsumowując, Rozprawa doktorska spełnia wszystkie warunki określone w art.187 ustawy z dnia 20.07.2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2020 poz.85 z późn.zm). Dlatego też, biorąc pod uwagę wysoką wartość merytoryczną rozprawy doktorskiej lekarz Anity Korczak wnoszę do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lekarz Anity Korczak do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Biorąc pod uwagę wysoką wartość naukową i praktyczną dysertacji, wnoszę o jej wyróżnienie.

 Podpisano przez/ Signed by:  
Piotr Paweł  
Dobrowolski  
Data/ Date: 31.08.2022 08:08  
mSzafir