

Prof. dr hab. med. Adam Stępień  
Klinika Neurologii  
Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy  
04-141 Warszawa ,ul. Szaserów 128

Warszawa dn.17.05.2023 r.

## OCENA

Rozprawy doktorskiej

Lek. Agaty Krajewskiej

„Czynniki wpływające na skuteczność kliniczną trombektomii mechanicznej  
niepoprzedzonej trombolizą dożylną u chorych  
z niedokrwiennym udarem mózgu”

na wniosek

Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne  
Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Udar mózgu jest jedną z głównych przyczyn śmiertelności i niepełnosprawności osób dorosłych. W pierwszym miesiącu od zachorowania umiera 30% chorych, a pozostali w większości zostają inwalidami. Dotychczasowe leczenie udaru mózgu pomimo wdrożenia leczenia z zastosowaniem tkankowego aktywatora plazminogenu, a ostatnio także leczenia interwencyjnego – trombektomii mechanicznej u części chorych pozostaje niezadowalające i z tego powodu poznanie czynników warunkujących skuteczność reperfuzji po przebyciu udaru mózgu oraz profilaktyka pierwotna i wtórna

pozostają silnymi narzędziami terapeutycznymi. Powodują one spadek ryzyka udaru i udaru nawrotowego o kilka punktów procentowych.

Mając na uwadze fakt, że udar mózgu stanowi główną przyczynę trwałego kalectwa i braku samodzielności, obniżając w znacznym stopniu jakość życia pacjentów zastosowanie skutecznego leczenia decyduje o uzyskaniu długookresowej poprawy klinicznej. Jak podkreśla autorka dysertacji w Polsce odnotowano w 2021 roku ponad 76 tysięcy zachorowań na udar mózgu. Pamiętać należy, że blisko 80% pacjentów po udarze mózgu doznaje trwałej niepełnosprawności o różnym stopniu jej nasilenia, a ponad połowa pozostaje zależna od osób drugich. Niestety skuteczność leczenia trombolitycznego udaru mózgu nie jest zadowalająca. Rekanalizację tętnicy uzyskuje się jedynie u ok. 46% chorych, a efektywność kliniczna nie przekracza 15%. Sytuację poprawiło wprowadzenie interwencji wewnątrznaczyniowych z zastosowaniem trombektomii mechanicznej. Obecnie w Polsce prowadzony jest pilotaż oceniający zarówno skuteczność tej metody leczenia jak i możliwości organizacyjne służby zdrowia do jej przeprowadzania oraz korzyści ekonomiczne płynące dla systemu opieki zdrowotnej. Jednym z ośrodków uczestniczącym w pilotażu jest ośrodek Kliniki Neurologii PUM, w którym wykonywana była praca doktorska.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska opiera się na zbadaniu czynników wpływających na skuteczność kliniczną przyczynowego leczenia interwencyjnego udaru mózgu z zastosowaniem trombektomii mechanicznej niepoprzedzonej trombolizą dożylną u chorych z niedokrwienym udarem mózgu.

Jak podkreśla doktorantka w światowym piśmiennictwie neurologicznym poświęconemu leczeniu interwencyjnemu trwają badania dotyczące oceny, u których chorych leczenie to przynosi optymalne korzyści, a u których związane jest z dużym ryzykiem powikłań, w tym śmiertelnych.

Celem przeprowadzonego przez doktorantkę badania było poznanie czynników mogących mieć wpływ na skuteczność leczenia z zastosowaniem trombektomii mechanicznej, u chorych u których nie zastosowano leczenia trombolitycznego. Opisanie i scharakteryzowanie grupy chorych odnoszących najwięcej korzyści z tak prowadzonego leczenia, wytypowanie objawów predykcyjnych dla wystąpienia powikłań, ustalenie, czy pominięcie wcześniejszego leczenia tkankowym aktywatorem plazminogenu przynosi porównywalne efekty kliniczne jak leczenie obydwoma metodami jednocześnie. Cele

pracy zostały jasno ustalone przez doktorantkę i oparte na własnych obserwacjach klinicznych.

Badania podjęte przez doktorantkę zostały przeprowadzone w latach 2019-2022 w Klinice Neurologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego, w Szczecinie. Autorka przeanalizowała dane od 477 osób, do badania włączyła dane od 211 chorych, u których nie podawano tkankowego aktywatora plazminogenu przed leczeniem endowaskularnym. Stan chorych i kryteria kwalifikacji do zabiegu były zgodne z aktualnymi wymogami zawartymi w prowadzeniu programu pilotażowego i opracowanymi przez Polskie Towarzystwo Neurologiczne. Dane medyczne badanych oceniano przy pomocy przygotowanego kwestionariusza oceny opracowanego przez doktorantkę.

Rozprawa ma układ typowy, dla rozpraw doktorskich. Zawiera łącznie 73 strony maszynopisu w tym streszczenie w języku polskim i angielskim. Cytowanych jest 110 pozycji bibliografii, praca zawiera 24 rycin i 1 tabelę. Większość pozycji piśmiennictwa pochodzi z ostatnich pięciu lat, a pozostałe pozycje są głównie z ostatniego dziesięciolecia. We wstępie pracy autorka dokonała aktualnego przeglądu literatury, dotyczącej epidemiologii udarów mózgu i aktualnych metod leczenia w tym kryteriów kwalifikacji do leczenia endowaskularnego. Ta część dysertacji opracowana została poprawnie. Piśmiennictwo cytowane jest prawidłowo.

W rozdziale „Cel pracy” autorka uzasadniła badania, które zaplanowała przeprowadzić. Cel pracy jest jasny i ciekawy z naukowego punktu widzenia i co zasługuje na szczególne podkreślenie oparty jest na własnych obserwacjach klinicznych doktorantki. Doktorantka uzasadniła zaplanowane przez siebie badania w nawiązaniu do przedstawionego we wstępie współczesnego stanu wiedzy w zakresie ocenianego przedmiotu.

Następujące cele pracy zostały wyznaczone do badania:

1. Określenie które czynniki mogą wpływać korzystnie na skuteczność kliniczną leczenia chorych z udarem mózgu metodą interwencji endowaskularnej niepoprzedzoną trombolizą dożylną
2. Wyodrębnienie czynników związanych z osiągnięciem gorszych efektów klinicznych w tej grupie pacjentów.

W części materiału i metoda autorka dokładnie opisuje grupy badawcze, metody badania i przeprowadzonej diagnostyki chorych.

Analiza statystyczna została przeprowadzona przy zastosowaniu programu Statistica 13.3. Normalność rozkładów była sprawdzana testem Shapiro-Wilka, analizy jednorodności wariantów dokonano z zastosowaniem testu Lwenc'a. Analizy różnic pomiędzy danymi w dwóch głównych grupach i w podgrupach z zastosowaniem testu U Manna-Whitney'a. Poziom istotności  $p < 0,05$ . Opracowanie statystyczne jest zgodne z wymogami opracowania naukowego.

Zastosowana metodyka nie budzi moich zastrzeżeń, dobór grupy badanej i kryteria doboru pozwalają na uzyskanie wiarygodnych wyników.

Wyniki doktorantka przedstawiła w wyodrębnionej części rozprawy w tym na rycinach i w tabelach. Numeracja tabel i rycin jest zgodna z opisem w tekście pracy.

Doktorantka wykazała, że lepszych wczesnych wyników leczenia udaru niedokrwienego mózgu metodą trombektomii mechanicznej z pominięciem leczenia trombolitycznego można oczekiwać u chorych z większym deficytem neurologicznym, u których leczenie interwencyjne zastosowano wcześniej, niższym rozkurczowym ciśnieniem tętniczym podczas zabiegu oraz u chorych, u których udało się osiągnąć poziom reperfuzji w skali mTICI na poziomie 2B lub 3. Uzyskanie tych wyników koreluje z korzystnym wynikiem klinicznym w postaci lepszej wczesnej sprawności funkcjonalnej ocenianej w skali Rankina. Gorsze wyniki uzyskiwano u chorych z nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią.

Analizy uzyskanych wyników w odniesieniu do danych z piśmiennictwa doktorantka przedstawia w odrębnym rozdziale - dyskusji. W rozdziale tym właściwie odnosi się do uzyskanych wyników i konfrontuje je z danymi z innych badań prowadzonymi w tym zakresie. Dane z piśmiennictwa cytowane są prawidłowo.

Praca zakończona została trzema wnioskami, które odpowiadają postawionym sobie celom badawczym. Wnioski są prawidłowo wyciągnięte z uzyskanych wyników badań. Całość pracy jest napisana starannie i doktorantka wykazała się biegłą znajomością tematu.

Na podkreślenie zasługuje fakt, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa wykonana została na stosunkowo dużej liczbie badanych chorych oraz umiejętnie wyciągnięte wnioski z badań wskazują że doktorantka prawidłowo i umiejętnie posługuje się warsztatem naukowym. Mając powyższe na uwadze wnoszę o wyróżnienie rozprawy.

Przedstawiona mi do recenzji dysertacja w pełni odpowiada wymogom stawianym rozprawom na stopień doktora przez ustawę *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (Dz.U. 2018 poz. 1668 z późn. zm.) (oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wykazanie ogólnej wiedzy teoretycznej kandydata w dyscyplinie oraz umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej) z dnia u o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki.

Podsumowując pozytywnie oceniam rozprawę doktorską lek. Agaty Krajewskiej i przedstawiam do dalszych postępowań przed Radą Naukową Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego.