

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

Ocena rozprawy doktorskiej lekarz Moniki Gawalko „Migotanie przedsionków i wybrane choroby współistniejące”.

Migotanie przedsionków (atrial fibrillation, AF) pozostaje jednym z najbardziej istotnych problemów klinicznych we współczesnej kardiologii. Częstość występowania AF zwiększa się z wiekiem, wynosząc od 2% w grupie wiekowej poniżej 65 roku życia do 9% u osób starszych. Występowanie AF wiąże się ze wzrostem śmiertelności: 2-krotnym u kobiet i 1,5-krotnym u mężczyzn, najczęściej w wyniku udar niedokrwiennej mózgu (ischemic stroke, ICS). ICS w następstwie AF ma gorsze rokowanie w porównaniu do ICS o innej etiologii. Szacuje się, że ICS jest trzecią co do częstości przyczyną zgonów na świecie i pierwszą co do częstości przyczyną długoterminowej, poważnej niesprawności, co sprawia, że jest to nie tylko bardzo istotny problem kliniczny, ale również społeczny i ekonomiczny. Ryzyko wystąpienia ICS u chorych z AF jest nawet 6-krotnie wyższe niż w grupie chorych bez tej arytmii.

Kontrola czynników ryzyka i chorób współistniejących ma istotny wpływ na prawdopodobieństwo rozwoju AF, a u pacjentów z już rozpoznany AF - na stopień nasilenia objawów, ryzyko zakrzepowo-zatorowe i rokowanie odległe. Obecność chorób towarzyszących modyfikuje terapię AF, w tym wybór strategii leczenia przeciwwakrebowego czy antyarytmicznego.

W Polsce brakuje wieloośrodkowych, dużych liczebnie badań dotyczących charakterystyki klinicznej i farmakoterapii pacjentów z AF i częstymi chorobami współistniejącymi, takimi jak niewydolność serca (heart failure, HF) czy choroba naczyńowa (vascular disease, VD), obejmującą chorobę wieńcową (coronary artery disease, CAD) i chorobę tętnic obwodowych (peripheral artery disease, PAD).

Większość dostępnych danych dotyczących AF pochodzi z badań klinicznych z randomizacją, obejmujących stosunkowo wąskie grupy pacjentów, wyselekcjonowane pod kątem kryteriów włączenia do badania. Częstość występowania istotnych chorób towarzyszących w tych kohortach jest mniejsza w porównaniu do populacji ogólnej chorych z AF. Ma to tym większe znaczenie, że AF dotyczy przede wszystkim osób w wieku podeszłym, z licznymi schorzeniami towarzyszącymi. Główną zaletą rejestrów jest ich obserwacyjny charakter pozwalający na uwzględnienie w badaniu niewyselekcjonowanej grupy pacjentów z codziennej praktyki klinicznej.

Wobec tak aktualnej i istotnej z klinicznego punktu widzenia tematyki, jaką w szerokim pojęciu stanowi współwystępowanie u chorego z migotaniem przedsionków chorób współistniejących, badania przeprowadzone przez lekarz Monikę Gawalko ciekawie wpisują się w dotychczasowe opracowania w tej dziedzinie. Posiadają duże znaczenie poznawcze, szczególnie dla polskiej populacji chorych. Warto zaznaczyć, że wyniki pochodzą z badań rejestrowych, odzwierciedlających rzeczywisty, kliniczny obraz chorych. Należy podkreślić, że badania zostały przeprowadzone pod kierunkiem dr hab. n. med. Agnieszki Kapłon-Cieśllickiej, który jest niewątpliwym ekspertem w dziedzinie chorób sercowo-naczyniowych.

Dlatego też, lekarz Monika Gawalko jako główny cel badań będących przedmiotem pracy była ocena częstości występowania wybranych chorób współistniejących, HF i VD, u polskich pacjentów z AF oraz przedstawienie charakterystyki klinicznej tych chorych.

Ponadto Doktorantka wyodrębniła cele szczegółowe badania:

- ocenę częstości występowania manifestacji klinicznych VD (CAD i PAD) oraz poszczególnych typów HF (HF z obniżoną, pośrednią i zachowaną frakcją wyrzutową) w populacji pacjentów z AF,
- porównanie charakterystyki klinicznej pacjentów z i bez VD oraz z i bez HF,
- ocenę stosowanej farmakoterapii, w tym w szczególności leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów z AF i współistniejącą VD lub HF,
- ocenę zgodności stosowanej farmakoterapii z obowiązującymi wytycznymi ESC dotyczącymi postępowania u pacjentów z AF,
- ocenę zależności między obecnością skrzepliny w uszku lewego przedsionka, jego czynnością mechaniczną a współistnieniem chorób towarzyszących u pacjentów z AF.

Rozprawa doktorska lekarz Moniki Gawalko ma formę spójnego tematycznie cyklu trzech artykułów (wszystkie to prace oryginalne). Należy podkreślić, że we wszystkich publikacjach doktorantka jest pierwszym autorem. Łączna punktacja publikacji włączonych do rozprawy doktorskiej (współczynnik oddziaływania Impact Factor 8.191 oraz 280 punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego). Należy zaznaczyć bardzo wysoką punktację prezentowanych prac, co potwierdza wysoką wartość poznawczą prezentowanych wyników.

Rozprawa doktorska lekarz Moniki Gawalko liczy 130 stron i ma układ klasyczny dla prac doktorskich w formie cyklu publikacji. Składa się ze: spisu treści, wykazu publikacji składających się na dysertację, omówienia publikacji wchodzących w skład rozprawy, kopii publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej, oświadczeń współautorów, streszczeń w języku polskim i angielskim, piśmiennictwa. Ponadto, załączono zgody Komisji Bioetycznej (AKBE/104/2018, AKBE/29/2019) na

przeprowadzenie badania. Ponadto, zamieszczono informację, że prospektywny, wieloośrodkowy rejestr EORP-AF uzyskał zgodę komisji bioetycznej w każdym z uczestniczących krajów.

Rozprawa napisana jest jasno, pod względem redakcyjnym nie budzi istotnych zastrzeżeń.

Uzyskane wyniki oraz dyskusja zostały zawarte w przykładowie napisanych publikacjach, które składają się na rozprawę doktorską lekarz Moniki Gawalko. Cykl artykułów oparty został na wiedzy Doktorantki na temat migotania przedsionków i chorób współistniejących oraz, co należy bardzo podkreślić na doświadczeniu własnym w prowadzeniu badań rejestrowych, odpowiedniego gromadzenia wyników, ale również umiejętności ich interpretacji.

Pierwsza z prac: „Characteristics and Treatment of Atrial Fibrillation with Respect to the Presence or Absence of Heart Failure. Insights from the Multicenter Polish Atrial Fibrillation (POL-AF) Registry” opublikowana w *Journal of Clinical Medicine*, 2021;10:1341- doi: 10.3390/jcm10071341. Wyniki zostały zebrane w ramach prospektywnego, międzynarodowego rejestru EORP-AF Long-Term General Registry. Włączono do niego 701 polskich pacjentów z AF. Chorobę naczyniową, zdefiniowaną jako choroba wieńcowa i/lub choroba tętnic obwodowych stwierdzono u 44% pacjentów z AF (tylko CAD u 31%, tylko PAD u 7.2%, współistnienie CAD i PAD u 5.9%). Występowanie VD było niezależnie związane ze starszym wiekiem, cukrzycą, hipercholesterolemią i HF. Wśród pacjentów z AF i VD, 96% było leczonych przeciwzakrzepowo (wśród nich potrójną terapię przeciwzakrzepową otrzymywało 11% chorych, podwójną terapię przeciwzakrzepową – 14%, doustne leczenie przeciwkrzepliwe – 63%, a leczenie przeciwpyłkowe – 8.6%) a 4.1% nie otrzymywało żadnej formy leczenia przeciwzakrzepowego. Stosowanie potrójnej terapii przeciwzakrzepowej było związane ze zwiększonym ryzykiem poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w porównaniu z pacjentami stosującymi tylko OAC lub OAC i jeden lek przeciwpyłkowy.

Druga z prac cyklu „Vascular disease in patients with atrial fibrillation. A report from Polish participants in the EORP-AF General Long-Term Registry” opublikowana w *International Journal Clinical Practice*, 2021;75:e13701- doi: 10.1111/ijcp.13701. Celem pracy było przedstawienie charakterystyki klinicznej chorych z migotaniem przedsionków z i bez niewydolności serca. Do prospektywnego, wieloośrodkowego rejestru POL-AF włączono 3999 pacjentów z AF hospitalizowanych w 10 polskich ośrodkach kardiologicznych. U 70% pacjentów rozpoznano HF, z czego połowę stanowiła niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową. Pacjenci ze współistniejącą HF byli starsi, obciążeni większą liczbą chorób współistniejących i dwukrotnie częściej mieli utrwalone AF (34%) niż pacjenci bez HF (15%). Niemal jedna piąta pacjentów z AF i współistniejącą HF miała wywiad przebytego zdarzenia zakrzepowo-zatorowego. Mimo wskazań klasy I do OAC u 98% pacjentów z AF i współistniejącą HF, aż 16% z nich nie było leczonych przeciwkrzepliwie przed przyjęciem do szpitala. Do predyktorów nieprzyjmowania OAC przed przyjęciem do szpitala u pacjentów z AF i HF należały: wiek powyżej ≥ 75 lat, przebyte zdarzenia

krwotoczne, niedokrwistość i terapia przeciwplatekowa. Spośród pacjentów z AF i HF nieleczonych przeciwkrzepliwie przed przyjęciem do szpitala, 63% otrzymało OAC (najczęściej apiksaban) przy wypisie. Aż 15% pacjentów z rozpoznaną HF z zachowaną frakcją wyrzutową otrzymało przy wypisie leki antyarytmiczne klasy I.

Trzeci z manuskryptów „Decreased left atrial appendage emptying velocity as a link between atrial fibrillation type, heart failure and older age and the risk of left atrial thrombus in atrial fibrillation” opublikowana została również w *International Journal Clinical Practice*, 2020;74:e13609- doi: 10.1111/ijcp.13609. Celem badania było wyodrębnienie czynników klinicznych wpływających na zmniejszenie prędkości opróżniania uszka lewego przedsionka. W ramach retrospektywnego, dwuosrodkowego rejestru włączono 1476 pacjentów z AF poddanych przezprzelykowemu badaniu echokardiograficznemu przed kardiowersją elektryczną AF lub ablacją podłoża AF. Przy pomocy przezprzelykowego badania echokardiograficznego oceniano obecność skrzepliny w lewym przedsionku oraz czynność mechaniczną uszka lewego przedsionka przy pomocy pomiaru prędkości jego opróżniania (left atrial appendage emptying velocity, LAAV). Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy: z LAAV obniżoną <20 cm/s oraz z LAAV ≥ 20 cm/s. Częstość występowania skrzepliny w uszku lewego przedsionka była ponad czterokrotnie większa u pacjentów z obniżoną LAAV w porównaniu do pacjentów z LAAV ≥ 20 cm/s (20% vs 4.6%). W wieloczynnikowej analizie regresji logistycznej, nie- napadowe AF, HF i wiek ≥ 65 lat były niezależnymi czynnikami zarówno wystąpienia skrzepliny w uszku lewego przedsionka, jak i obniżonej LAAV, natomiast upośledzona funkcja nerek była predyktorem obecności skrzepliny w lewym przedsionku, ale nie wykazano jej związku z obniżoną prędkością opróżniania uszka lewego przedsionka.

Podsumowując wyniki, Doktorantka sformułowała, wnioski odpowiadające postawionemu głównemu celowi:

- wśród polskich pacjentów z AF częstość występowania VD oraz HF jest wysoka i wynosi odpowiednio 44% i 71%. Profil kliniczny pacjentów z AF znacząco różni się w zależności od obecności bądź nieobecności tych chorób współistniejących. Leczenie polskich pacjentów z AF i współistniejącą HF nie zawsze jest zgodne z obowiązującymi wytycznymi. U chorych z AF, HF zwiększa ryzyko powstania skrzepliny w uszku lewego przedsionka na drodze upośledzenia jego czynności mechanicznej.

Ponadto uzyskane wyniki dostarczyły odpowiedzi na postawione cele szczegółowe:

- Wśród chorych z AF, główną manifestacją kliniczną VD jest CAD.
- Aż jedna czwarta pacjentów z AF i współistniejącą VD przyjmowała skojarzoną terapię przeciwkrzepliwą i przeciwplatekową, z czego niemal połowa chorych – terapię potrójną. Potrójna

terapia przeciwzakrzepowa wiązała się z większym ryzykiem poważnych zdarzeń niepożądanych w tej grupie chorych.

- Wśród pacjentów z AF, głównym fenotypem HF jest HF z zachowaną frakcją wyrzutową.
- Pomimo bezwzględnych wskazań do OAC u większości pacjentów z AF i HF, istotny odsetek tych chorych nie jest leczony przeciwkrzepliwie.
- Leki antyarytmiczne klasy I są stosowane u pacjentów z AF i współistniejącą HF z zachowaną frakcją wyrzutową, pomimo przeciwwskazań do ich stosowania u pacjentów z chorobą strukturalną serca.
- U pacjentów z AF, zarówno HF jak i przewlekła choroba nerek zwiększają ryzyko powstania skrzepliny w lewym przedsionku, jednak w różnych mechanizmach.

Warto podkreślić, że w pracach wchodzących w skład cyku bardzo dokładnie przedstawiono metodykę badania, oraz w niezwykle przystępny sposób zaprezentowano ich wyniki. Dyskusja uzyskanych wyników własnych wskazuje na bardzo dobrą znajomość przez Doktorantkę podjętego zagadnienia, a zacytowana obszerna literatura jest odpowiednio dobrana i bardzo aktualna. Ponadto, należy uwypuklić, że pośród cytowanych prac jest wiele w których lekarz Monika Gawalko i Promotor Dr hab. n. med. Agnieszka Kapłon-Cieślicka są autorami.

W punkcie 8.3 Dysertacji zatytułowanym „Ograniczenia badania” Doktorantka przedstawia ograniczenia badań o charakterze rejestrowym, które mogły wpłynąć na uzyskane wyniki. Krytyczna ocena otrzymanych wyników i przedstawienie ewentualnych czynników zakłócających zwiększa wiarygodność uzyskanych wyników. Świadczy to o dużej dojrzałości naukowej Doktorantki.

Lektura publikacji wchodzących w skład cyku nasunęła mi wiele przemyśleń. Wytyczne ESC z 2016 roku dotyczące postępowania i leczenia chorych z niewydolnością serca zaproponowały podział tej jednostki chorobowej na 3 typy, jednym z nich jest niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową. Biorąc pod uwagę jeden z bardzo ważnych wyników prezentowanych w dysertacji, mianowicie występowania u 35% chorych z AF niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową. Czy według Doktorantki, to AF prowadzi do występowania niewydolności serca z zachowaną frakcją, czy może to niewydolność jest przyczyną AF? Kolejny istotny z klinicznego punktu widzenia sformułowany wniosek, że leki antyarytmiczne klasy I są stosowane u pacjentów z AF i współistniejącą HF z zachowaną frakcją wyrzutową, pomimo przeciwwskazań do ich stosowania u pacjentów z chorobą strukturalną serca. Rzeczywiście, rozpoznana choroba strukturalna serca jest przeciwwskazaniem do stosowania tej grupy leków. Jednakże, w charakterystyce produktu leczniczego propafenonu w definicji strukturalnej choroby serca nie wymieniono niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową. Pewnie wynika to z faktu niedawnego wyodrębnienia tego typu niewydolności serca. Czy zatem, według

Doktorantki należy to zmienić? Czy faktycznie, przedstawiciel tej grupy leków- propafenon, skuteczny arytmicznie nie powinien być stosowany w tej grupie chorych?

Ponadto, kolejnym niepokojącym wnioskiem płynącym z przedstawionych badań jest ten, że pomimo bezwzględnych wskazań do doustnego leczenia przeciwkrzepliowego u większości pacjentów z AF i HF, istotny odsetek tych chorych nie jest leczony. Jakie działania powinny być podjęte według Doktorantki w celu zwiększenia stosowania leczenia przeciwkrzepliowego u chorych z AF? Czy dokonywała Doktorantka analizy, czy wynika to z braku stosowania się do zaleceń przez chorego? Czy może wynika to z innych powodów?

Przed ostateczną oceną przedstawionej mi do recenzji Dysertacji, chciałbym zwrócić uwagę na całokształt dorobku naukowego Doktorantki. Pomimo tak młodego wieku jest autorką lub współautorką ponad 50 prac naukowych o łącznej liczbie współczynnika oddziaływania 95,642 (3595 punktów MEiN). Serdecznie gratuluję Doktorantce i życzę dalszych sukcesów.

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 Moniki Gawalko wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lekarz Moniki Gawalko do dalszych etapów przewodu doktorskiego i o jej wyróżnienie.

*Dr hab. n. med. Piotr Dobrowolski
Profesor Instytutu
specjalista kardiolog*

Warszawa, 17.05.2021