

Łódź, dn. 09.05.2021 r

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza *Moniki Marii Gawalko*

pt: „Migotanie przedsionków i wybrane choroby współistniejące”

Promotor: Dr hab. n med. Agnieszka Kapłon-Cieślicka

Migotanie przedsionków (AF) jest jedną z najczęstszych arytmii na świecie. Obecnie dotyka ponad 6 mln Europejczyków i około 2,7–6,1 mln osób w Stanach Zjednoczonych. Przewiduje się, że zachorowalność wzrośnie z około 7 mln obecnie do prawie 13 mln osób do 2030 r. AF niezależnie wiąże się ze zwiększoną zachorowalnością i zgonami z powodu chorób przewlekłych, w tym udaru niedokrwinnego (5-krotnie), niewydolności serca (HF) (3-krotny wzrost ryzyka HF i hospitalizacji). Dane z badania Framingham wykazały, że HF i AF często współistnieją (około 20% z AF ma HF i około 5-50% z HF cierpi na AF). Współistniejąca HF prowadzi do większej śmiertelności u osób z AF. Jednym z potencjalnych wyjaśnień może być szczególnie wysokie ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej (poprzez zastój, stan zapalny i dysfunkcję komórkową) u pacjentów z obydwojema tymi chorobami.

Wobec tego analizy przeprowadzone przez lekarza Monikę Gawalko poświęcone ocenie częstości występowania wybranych chorób współistniejących – niewydolności serca i choroby naczyniowej – u pacjentów z AF, charakterystyce klinicznej tych chorych i ocenie stosowanej farmakoterapii, a także analiza zależności między ryzykiem wystąpienia skrzepliny w uszku lewego przedsionku, jego czynnością mechaniczną, a chorobami

współistniejącymi u pacjentów z AF ciekawie wpisują się w dotychczasowe opracowania w tej dziedzinie i posiadają znaczenie poznawcze.

Rozprawa doktorska lekarza Moniki Gawałko pt: „Migotanie przedsionków i wybrane choroby współistniejące” jest de facto cyklem trzech prac oryginalnych opublikowanych na łamach prestiżowych pism: *Journal of Clinical Medicine* oraz *International Journal of Clinical Practice* a zatem recenzowanie takiej pracy doktorskiej jest czystą formalnością, skoro przeszła już recenzje wydawnicze i redakcyjne tych liczących się periodyków.

Należy podkreślić, że badania zostały przeprowadzone pod kierunkiem Pani dr hab. n. med. Agnieszki Kapłon – Cieśllickiej, doskonałego naukowca i praktyka, w uznanym ośrodku naukowym i klinicznym Uniwersytetu Medycznego w Warszawie.

Rozprawa doktorska lekarza Moniki Gawałko ma formę spójnego tematycznie cyklu trzech publikacji oryginalnych napisanych w języku angielskim oraz ogłoszonych w międzynarodowych, recenzowanych czasopismach naukowych. We wszystkich artykułach doktorant jest pierwszym autorem. Należy podkreślić wysoką łączną punktację publikacji włączonych do rozprawy doktorskiej (współczynnik oddziaływania Impact Factor 8,191 oraz 280 punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego).

Rozprawa doktorska liczy 37 stron i ma układ klasyczny dla prac doktorskich w formie cyklu publikacji. Zawiera spis treści, wykaz stosowanych skrótów i oznaczeń, streszczenia w języku polskim i angielskim, wstęp, założenia i cele pracy, materiał i metody, omówienia prac oryginalnych składających się na rozprawę doktorską, kopie publikacji, podsumowanie wraz z wnioskami oraz bibliografię. Na uwagę zasługuje również imponujący całokształt dorobku naukowego doktorantki załączony do rozprawy doktorskiej.

Rozprawa napisana jest jasno, pod względem redakcyjnym nie budzi zastrzeżeń, a proporcje pomiędzy poszczególnymi częściami są odpowiednio zachowane.

W części Wstęp Doktorantka w spójny sposób przedstawia aktualny stan wiedzy dotyczący epidemiologii i znaczenia klinicznego AF, najczęstszych schorzeń współistniejących z AF, czynności mechanicznej uszka lewego przedsionka i jej związku z ryzykiem zakrzepowo-zatorowym oraz przestrzegania wytycznych w zakresie farmakoterapii pacjentów z AF. Ponadto przedstawia swoje uzasadnienie wyboru tematu pracy. W kolejnej części rozprawy Doktorantka przedstawiła Założenia i cele (strona 17), które stanowi ocena częstości występowania wybranych chorób współistniejących, HF i VD, u polskich pacjentów z AF oraz charakterystyka kliniczna tych chorych z uwzględnieniem stosowanej farmakoterapii, w tym w szczególności leczenia przeciwzakrzepowego oraz oceny zależności między obecnością skrzepliny w uszku lewego przedsionka, jego czynnością mechaniczną a współistnieniem chorób towarzyszących u pacjentów z AF. Materiał i metodyka prowadzonych badań, uzyskane wyniki zostały zawarte w trzech publikacjach oryginalnych. Analizą zostały objęte dane pochodzące z polskiej części prospektywnego, międzynarodowego rejestru EORP-AF (*EURObservational Research Programme - Atrial Fibrillation*) Long-Term General Registry; polskiego, prospektywnego rejestru wieloośrodkowego POL-AF (*POLish Atrial Fibrillation registry*) oraz polskiego, retrospektywnego rejestru dwuośrodkowego. We wszystkich tych rejestrach Doktorantka zajmowała się rekrutacją pacjentów, analizą dostępnej dokumentacji medycznej i uzupełnianiem baz danych.

Omówienie w rozprawie doktorskiej analiz wykonanych przez Doktorantkę Monikę Gawalko jest poprawne, logiczne, we właściwy sposób naświetla znaczenie kliniczne podjętych badań. W ramach prospektywnego, międzynarodowego rejestru EORP-AF General Long-Term Registry włączono 701 polskich pacjentów z AF. VD stwierdzono u 44% polskich pacjentów z AF (CAD u 37% oraz PAD u 13%). 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%, OAC – 63%, a leczenie przeciwplatekcyjne – 8.6%) a 4.1% nie otrzymywało żadnej formy leczenia przeciwzakrzepowego. Jednoczesne 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 przeciwplatekowy.

Do prospektywnego, wieloośrodkowego rejestru POL-AF włączono 3999 pacjentów z AF hospitalizowanych w 10 polskich ośrodkach kardiologicznych. Ponad 70% pacjentów miało rozpoznane HF, z czego połowa – HF 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 zakrzepowozatorowego. Aż 15% pacjentów z rozpoznaną HF z zachowaną frakcją wyrzutową otrzymało przy wypisie leki antyarytmiczne klasy I, pomimo rozpoznania choroby strukturalnej serca. 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 przeciwpłytkowa.

W ramach dwuośrodkowego rejestru włączono 1476 pacjentów z AF poddanych TEE przed kardiowersją elektryczną AF lub ablacją podłoża AF. W trakcie TEE oceniano obecność skrzepliny w lewym przedsionku oraz czynność mechaniczną uszka lewego przedsionka przy pomocy pomiaru LAAV. Częstość występowania skrzepliny w uszku lewego przedsionka była ponad czterokrotnie większa u pacjentów z obniżoną LAAV w porównaniu do pacjentów z $LAAV \geq 20$ cm/s (20% vs 4.6%). W wieloczynnikowej analizie regresji logistycznej, nie-napadowe AF, HF i wiek ≥ 65 lat były predyktorami zarówno wystąpienia skrzepliny w uszku lewego przedsionka, jak i obniżonej LAAV, natomiast dysfunkcja nerek była predyktorem skrzepliny w lewym przedsionku, ale nie obniżonej LAAV.

Należy podkreślić, że opublikowane artykuły zawierają tabele i ryciny ułatwiające czytelnikowi zrozumienie omawianych zagadnień i uzyskanych wyników. Na szczególną uwagę zasługują ryciny S2 prezentująca odsetek pacjentów nieotrzymujących doustnych leków przeciwzakrzepowych przy przyjęciu do szpitala w zależności od obecności lub brak niewydolności serca i wskazań do doustnego leczenia przeciwzakrzepowego oraz S4 przedstawiająca farmakoterapię hospitalizowanych pacjentów z migotaniem przedsionków w zależności od obecności lub braku HF i jej podtypów zawarte na stronach 8, 10 i 11 drugiej z załączonych w kolejności publikacji oryginalnych.

Dyskusje w artykułach oryginalnych napisane są w sposób logiczny i merytorycznie poprawnie. Doktorantka celnie porównuje uzyskane przez siebie wyniki z danymi z literatury. Doktorantkę cechuje krytyczne podejście do przeprowadzonych badań związane głównie z brakiem stężeń peptydów natriuretycznych i echokardiograficznych wskaźników dysfunkcji rozkurczowej lewej komory oraz danych odnośnie etiologii HF w rejestrze POL-AF oraz brakiem informacji na temat rytmu serca podczas TEE dla pacjentów kierowanych

do ablacji podłoża AF w rejestrze dwuośrodkowym opisane w sekcji – Ograniczenia badania, co świadczy o dojrzałości naukowej.

Dodatkową wartość pracy stanowi rozdział dotyczący implikacji klinicznych, w którym Doktorantka zwraca uwagę na związek i potencjalne wykorzystanie wyników badań i wniosków z nich uzyskanych w praktycznej pracy klinicznej co w opinii Recenzenta ma szczególne znaczenie w badaniach w medycynie.

Uzyskane wyniki pozwoliły Doktorantce na ich podsumowanie, a następnie wysunięcie najważniejszych wniosków (strona 25 i 26 rozprawy doktorskiej):

- 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.

Po zapoznaniu się z pracą doktorską lekarza Moniki Gawalko należy - niezależnie od podkreślenia bardzo wysokich jej walorów poznawczych - odnotować kilka faktów i szerzej je skomentować.

Do niewątpliwych osiągnięć Doktorantki należy podjęcie badań nad zagadnieniem ważnym z klinicznego punktu widzenia, a oparcie badań na dużych rejestrach, do których włączono niewyselekcjonowaną populację pacjentów z AF, pozwala na wiarygodną ocenę rzeczywistego obrazu klinicznego współczesnych polskich pacjentów z AF. Wyniki pracy

mogą stanowić podstawę do poprawy w zakresie leczenia pacjentów z AF i współistniejącą VD lub HF.

Lektura pracy doktorskiej nasuwa pewne uwagi:

1. Aż jedna czwarta pacjentów z AF i współistniejącą VD przyjmowała skojarzoną terapię przeciwkrzepliwą i przeciwpłytkową, z czego niemal połowa chorych – terapię potrójną. Potrójna terapia przeciwzakrzepowa wiązała się z większym ryzykiem poważnych zdarzeń niepożądanych w tej grupie chorych. Czy na podstawie danych z rejestru ustalono czy terapia potrójna była prowadzona zgodnie z wymaganym przez wytyczne czasem?
2. W przeprowadzonych analizach wykazano, że pomimo bezwzględnych wskazań do OAC u większości pacjentów z AF i HF, istotny odsetek tych chorych nie jest leczony przeciwkrzepliwie a także, 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. Jakie w opinii Doktorantki mogą być przyczyny takich wyników i w jaki sposób można próbować zoptymalizować terapię AF w Polsce.
3. Chętnie poznałabym opinię Doktorantki odnośnie potencjalnego znaczenia kształtu uszka LP i jego potencjalny związek z występowaniem skrzeplin. Czy w rejestrze dwuośrodkowym była obserwowana zależność pomiędzy LAVI a występowaniem skrzeplin i czy była istotna korelacja pomiędzy LAVI a LAAV?

W podsumowaniu chciałabym stwierdzić, że pozytywnie oceniam wartość naukową przedstawionej pracy. Rozprawa doktorska świadczy nie tylko o wysokim

warsztacie naukowym Doktoranta ale również o dużym doświadczeniu i wiedzy klinicznej Promotora co przekłada się na bardzo wysoką wartość merytoryczną przedstawionych badań. Wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lekarza Moniki Gawalko do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie rozprawy. Wniosek o wyróżnienie motywuję wysoką jakością przeprowadzonych badań naukowych co wskazuje na biegłe opanowanie przez Doktorantkę warsztatu pracy naukowej. Ponadto wyniki badań zostały opublikowane w prestiżowych międzynarodowych czasopismach naukowych.

Łódź 9.05.2021

Prof. nadzw. dr hab. n. med.
Agata Bielicka-Dąbrowa
specjalista kardiolog
2036467
tel. 532 109 172