

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Moniki Marii Gawalko

Migotanie przedsionków i wybrane choroby współistniejące

Migotanie przedsionków (*atrial fibrillation*, AF) należy do najczęstszych chorób układu krążenia, a jednocześnie wiąże się ze zwiększoną chorobowością i śmiertelnością. Częstość występowania AF rośnie na skutek wydłużenia długości życia i rosnącego obciążenia chorobami współistniejącymi. Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology*, ESC) z 2020 roku rozpoznawanie i leczenie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i chorób współistniejących stanowi jeden z trzech głównych filarów terapii AF. Choroby współistniejące mogą przyczyniać się do rozwoju i progresji AF, zwiększać ryzyko zakrzepowo-zatorowe, wpływać na przebieg kliniczny i rokowanie w AF, a także wiązać się z koniecznością modyfikacji leczenia. W Polsce brakuje dużych, wieloośrodkowych badań dotyczących wpływu chorób towarzyszących na obraz kliniczny i farmakoterapię pacjentów z AF. Dlatego **temat pracy** lek. Moniki M. Gawalko oceniam jako bardzo aktualny i mający potencjalnie ważne implikacje kliniczne.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska jest oparta na **cyklu 3 prac oryginalnych**, opublikowanych w języku angielskim w recenzowanych, międzynarodowych czasopismach *International Journal of Medicine* oraz *International Journal of Clinical Practice*. Łączny Impact Factor (IF) prac wynosi 8,191. Doktorantka jest pierwszą autorką we wszystkich trzech publikacjach, a dołączone do rozprawy oświadczenia Współautorów wskazują na znaczący indywidualny wkład Doktorantki w opracowanie koncepcji badań, rekrutację pacjentów, zbieranie, analizę i interpretację danych oraz przygotowanie tekstu manuskryptów.

Rozprawa została opatrzona spisem treści, wykazem stosowanych skrótów, streszczeniami w języku polskim i angielskim, wstępem, opisem celów pracy, opisem materiałów i metod, wykazem publikacji stanowiących rozprawę doktorską, podsumowaniem i wnioskami, bibliografią oraz załącznikami, w skład których wchodzi opinie komisji

bioetycznych, ww. oświadczenia Współautorów oraz wykaz publikacji Doktorantki (57 prac pełnotekstowych, z czego 16 z pierwszym autorstwem, a 42 w czasopismach z listy filadelfijskiej, o wysokim sumarycznym IF - 95,642 [3595 punktów MNiSW]). Rozprawa obejmuje 130 stron. Całość została zredagowana przejrzyście i starannie.

Tytuł pracy właściwie odzwierciedla treść rozprawy.

We **wstępie** Doktorantka w zwięzły sposób przedstawia najważniejsze z punktu widzenia jej rozprawy doktorskiej zagadnienia z zakresu AF. Ten fragment rozprawy świadczy o dobrej znajomości tematu przez Doktorantkę, która trafnie identyfikuje luki w aktualnym stanie wiedzy i problemy w postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym w AF, uzasadniając podjęcie tematu badawczego. **Bibliografia**, w liczbie 69 pozycji, jest aktualna, starannie dobrana i odnosi się bezpośrednio do adresowanej w rozprawie problematyki. Jej rozszerzeniem jest piśmiennictwo cytowane w poszczególnych publikacjach składających się na cykl prac.

Założenia i cele pracy zostały sformułowane jednoznacznie. Za główny cel badawczy Doktorantka przyjęła ocenę częstości występowania wybranych chorób współistniejących - niewydolności serca (*heart failure*, HF) i choroby naczyniowej (*vascular disease*, VD) - u polskich pacjentów z AF oraz charakterystykę kliniczną tych chorych. Ponadto wyodrębniła 5 celów szczegółowych.

Materiał objęty analizą w ramach rozprawy pochodzi z trzech dużych badań rejestrowych: 1) polskiej części prospektywnego, międzynarodowego rejestru EORP-AF Long-Term General Registry, 2) polskiego, prospektywnego rejestru wieloośrodkowego POL-AF oraz 3) polskiego, retrospektywnego rejestru dwuośrodkowego. Na uwagę zasługuje fakt, że we wszystkich trzech rejestrach Doktorantka brała udział w rekrutacji pacjentów i uzupełnianiu baz danych. **Metodyka** została szczegółowo przedstawiona w poszczególnych publikacjach. Metody statystyczne zostały dobrane prawidłowo.

Pierwsza praca wchodząca w skład rozprawy doktorskiej miała na celu ocenę częstości występowania choroby naczyniowej (VD), w tym choroby wieńcowej (*coronary artery disease*, CAD) i choroby tętnic obwodowych (*peripheral artery disease*, PAD), u pacjentów z AF i ocenę farmakoterapii przeciwzakrzepowej u tych chorych (Gawalko M, Łodziński P,

Budnik M, Tymińska A, Wancerz A, Ozierański K, Kapłon-Cieślicka A, Grabowski M, Opolski G, Lenarczyk R, Kalarus Z, Lip GYH, Balsam P. Vascular disease in patients with atrial fibrillation. A report from Polish participants in the EORP-AF General Long-Term Registry. *Int J Clin Pract.* 2021;75(3):e13701). Analizą objęto 701 polskich pacjentów, włączonych do europejskiego rejestru AF. Chorobę naczyniową stwierdzono u 44% pacjentów z AF (jedynie CAD u 31%, jedynie PAD u 7.2%, współistnienie CAD i PAD u 5.9%). Wśród pacjentów z AF i VD, potrójną terapię przeciwzakrzepową otrzymywało 11% chorych, podwójną terapię przeciwzakrzepową - 14%, tylko doustne leczenie przeciwkrzepliwe (*oral anticoagulation*, OAC) - 63%, tylko leczenie przeciwplatekcyjne - 8.6%, a 4.1% nie otrzymywało żadnej formy leczenia przeciwzakrzepowego. Jak wynika z Tabeli S5 zawartej w publikacji, u znaczącego odsetka pacjentów farmakoterapia przeciwzakrzepowa nie była zgodna z ówczesnymi wytycznymi. W ostatnich wytycznych ESC, dotyczących postępowania w przewlekłych i ostrych zespołach wieńcowych, znacznie skrócono zalecany okres potrójnej terapii przeciwzakrzepowej. **Czy Doktorantka dysponuje danymi, u jakiego odsetka pacjentów po ostrym zespole wieńcowym i po angioplastyce w przewlekłym zespole wieńcowym terapię potrójną zakończono po 1 miesiącu, po 1-3 miesiącach, po 3-6 miesiącach i po 12 miesiącach? I jak często w tej grupie pacjentów obserwowano powikłania krwotoczne?**

Druga praca wchodząca w skład cyklu prac miała na celu ocenę częstości występowania niewydolności serca (HF) u pacjentów z AF i charakterystykę kliniczną tych chorych (Gawalko M, Budnik M, Gorczyca I, Jelonek O, Uziębło-Życzkowska B, Maciorowska M, Wójcik M, Błaszczyk R, Tokarek T, Rajtar-Salwa R, Bil J, Wojewódzki M, Szpotowicz A, Krzciuk M, Bednarski J, Bakula-Ostalska E, Tomaszuk-Kazberuk A, Szyszkowska A, Welnicki M, Mamcarz A, Kapłon-Cieślicka A. 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. *J Clin Med.* 2021;10(7):1341). Analizą objęto dane 3999 pacjentów z rejestru POL-AF. Wśród hospitalizowanych pacjentów z rozpoznaniem AF, u ponad 70% występowała HF, z czego u niemal połowy - HF z zachowaną frakcją wyrzutową (*HF with preserved ejection fraction*, HFpEF). W publikacji Doktorantka przedstawia szczegółowe dane dotyczące charakterystyki klinicznej i farmakoterapii tych chorych. 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 HF, aż 16% z nich nie było leczonych przeciwkrzepliwie przed przyjęciem do szpitala. W analizie wieloczynnikowej Doktorantka zidentyfikowała niezależne predyktory nieprzyjmowania

OAC, do których należał m.in. wiek powyżej ≥ 75 roku życia, a zatem jeden z najważniejszych czynników ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych. Powyższe dane pokazują niewystarczającą realizację zaleceń dotyczących stosowania OAC wśród polskich pacjentów z AF i to w grupie szczególnie obciążonej ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych. Przedstawione wyniki mają dużą wartość poznawczą, odnoszą się do aktualnej charakterystyki i farmakoterapii pacjentów z AF i HF w Polsce, i niosą ze sobą ważne implikacje kliniczne. **Dlaczego więc według Doktorantki w badanej grupie aż 16% pacjentów z AF i wskazaniami do leczenia przeciwzakrzepowego nie otrzymywało takiej terapii?**

Spośród pacjentów z AF i HF nieleczonych przeciwkrzepliwie przed przyjęciem do szpitala, 63% otrzymało OAC, najczęściej apiksaban przy wypisie. Dlaczego według Doktorantki apiksaban jest najczęściej aktualnie wybieranym OAC w Polsce?

Do ograniczeń pracy, opisanych zresztą przez Doktorantkę zarówno w samej publikacji jak i w podrozdziale „Ograniczenia badania” w rozprawie, należą brak informacji na temat etiologii HF i brak weryfikacji rozpoznania HFpEF przez Badaczy. HFpEF stanowiła najczęstszy typ HF w badanej populacji, co może tłumaczyć wysoką (wyższą niż we wcześniejszych badaniach) częstość HF u pacjentów z AF. Tym większe znaczenie miałyby zatem zweryfikowanie rozpoznania HFpEF przy pomocy stężeń peptydów natriuretycznych czy danych z badania echokardiograficznego, chociaż należy zaznaczyć, że nawet dysponując tymi danymi retrospektywna ocena trafności rozpoznania HFpEF u pacjentów z AF byłaby utrudniona, ponieważ samo AF, nawet bez współistniejącej HF, może prowadzić do wzrostu stężeń peptydów natriuretycznych, powiększenia lewego przedsionka czy podwyższenia ciśnień napełniania lewej komory. **W tym kontekście nasuwa się pytanie, jakie kryteria rozpoznania HFpEF w badanej populacji chorych z AF przyjęłaby Doktorantka, gdyby dysponowała stężeniami peptydów natriuretycznych i szczegółowymi danymi z badania echokardiograficznego?**

Trzecia praca wchodząca w skład rozprawy doktorskiej miała na celu ocenę, które ze znanych, klinicznych czynników ryzyka skrzepliny w uszku lewego przedsionka (*left atrial appendage*, LAA) związane są ze zmniejszoną prędkością opróżniania LAA (Gawalko M, Budnik M, Uziębło-Życzkowska B, Krześciński P, Scisło P, Kochanowski J, Jurek A, Kiliszek M, Gielerak G, Filipiak KJ, Opolski G, Kapłon-Cieślicka A. *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. Int J Clin Pract.* 2020; 74(11):e13609). Badanie było retrospektywną analizą danych 1472 pacjentów poddanych echokardiografii

przezprzetykowej przed kardiowersją elektryczną AF lub ablacją ujść żył płucnych. W analizie wieloczynnikowej, nie-napadowe AF, HF i wiek ≥ 65 roku życia były predyktorami zarówno wystąpienia skrzepliny w LAA, jak i obniżonej prędkości jego opróżniania, natomiast dysfunkcja nerek była predyktorem skrzepliny w LAA, ale nie dysfunkcji mechanicznej LAA. Powyższe wyniki pozwalają odnieść znaczenie klinicznych czynników ryzyka do triady Virchowa i patofizjologii tworzenia się skrzepliny w LAA u pacjentów z AF.

Podsumowanie przedstawia najważniejsze wyniki badań, odnosząc je do rzeczywistości klinicznej i danych literaturowych. Ważnym elementem tej części rozprawy jest podrozdział dotyczący ograniczeń badania. **Wnioski** zostały przedstawione w sposób przejrzysty i usystematyzowane w punktach, odnoszących się do sformułowanych wcześniej celów rozprawy doktorskiej.

Streszczenia w języku polskim i angielskim prawidłowo podsumowują najważniejsze wyniki badań i wnioski całej rozprawy.

Podsumowując, przedstawiona do recenzji rozprawa stanowi oryginalne dokonanie Doktorantki i świadczy o jej dojrzałości naukowej i klinicznej oraz o bardzo dobrym opanowaniu warsztatu pracy naukowej, wymaganym od kandydatki na stopień doktora nauk medycznych. Chciałabym podkreślić, że wyniki uzyskane z rejestrów stanowią cenne uzupełnienie wyników randomizowanych prób klinicznych, ponieważ lepiej odzwierciedlają codzienną praktykę kliniczną. Co więcej, w większym stopniu obejmują podgrupy pacjentów słabo reprezentowane w badaniach klinicznych, w tym chorych wysokiego ryzyka. Co ważne rejestry są mniej kosztowne, a ich wyniki pozwalają na sformułowanie nowych hipotez badawczych. Wyniki badań Doktorantki poszerzają naszą wiedzę na temat częstości występowania VD i HF u polskich pacjentów z AF oraz aktualnej charakterystyki klinicznej i farmakoterapii tych chorych, i mogą stanowić punkt odniesienia do planowania badań klinicznych w tych populacjach, a także wskazują na potencjalne niedostatki w zakresie realizacji zaleceń dotyczących farmakoterapii AF w warunkach polskich.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018, poz. 1668)”. Mam zaszczyt i przyjemność zwrócić się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z prośbą o dopuszczenie lek. Moniki M. Gawalko do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

Prof. dr hab. med. Agnieszka Tycińska

Klinika Kardiologii

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku