KATEDRA KARDIOLOGII I CHORÓB WEWNĘTRZNYCH

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz,
tel.(052)5854023, fax. (052)5854024, e-mail: kikkardiol@cm.umk.pl

Bydgoszcz 24.05.2016 r.

dr hab. n. med. Marek Koziński, FESC
specjalista kardiologii i chorób wewnętrznych
Kierownik Zakładu Podstaw Medycyny Klinicznej
Katedry Kardiologii i Chorób Wewnętrznych
Prodziekan-Elekt Wydziału Lekarskiego
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Pauliny Łopatowskiej
pt. „Epidemiologia i postępowanie u chorych z migotaniem przedsionków ze szczególnym uwzględnieniem terapii przeciwkrzepliwej"

Prewencja migotania przedsionków i optymalna terapia pacjentów z tym rodzajem arytmii stanowi niewątpliwe wyzwanie współczesnej medycyny. Szacuje się, że migotanie przedsionków występuje u ponad 6 milionów Europejczyków. Z uwagi na obserwowany wzrost średniej długości życia oraz częstości występowania chorób prowadzących do arytmii, prognozuje się co najmniej 2-krotny wzrost liczby pacjentów z migotaniem przedsionków w ciągu kolejnych 50 lat. Obecność migotania przedsionków wiąże się z 5-krotnym wzrostem ryzyka udaru mózgu. W konsekwencji około 20% wszystkich udarów mózgu jest powikłaniem migotania przedsionków. Ponadto pacjenci z udarem mózgu w przebiegu migotania przedsionków charakteryzują się większym stopniem niepełnosprawności niż osoby z udarami o innej etiologii. Z kolei leczenie przeciwkrzepliwe stanowi podstawę prewencji udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków i czynnikami ryzyka. Głównym celem tego rodzaju terapii jest dobór leku i jego dawki w taki sposób, aby zapewnić pacjentowi możliwie najbardziej skuteczną ochronę przed powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi, przy minimalnym ryzyku krwawień.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska dotyczy ważnego klinicznie i oryginalnego zagadnienia, a poczynione przez Doktorantkę obserwacje mają nowatorski charakter, zwłaszcza jeśli chodzi o dane epidemiologiczne z naszej części Europy i zaobserwowany brak konsekwencji w wyborze leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z migotaniem przedsionków w kontekście ryzyka udaru mózgu i krwawienia. Należy podkreślić, że praca doktorska powstała pod kierunkiem dr hab. n. med. Anny Tomaszuk-Kazberuk w znakomitym ośrodku naukowym i klinicznym, prowadzącym od wielu lat badania naukowe dotyczące migotania przedsionków - kierowanej przez prof. dr hab. n. med. Włodzimierza Musiała Klinice Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Rozprawa doktorska lek. Pauliny Łopatowskiej ma formę spójnego tematycznie zbioru trzech artykułów opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych. Dwa z powyższych artykułów są pracami oryginalnymi napisanymi w języku angielskim, a jeden z artykułów to praca poglądowa opublikowana w języku polskim. We wszystkich powyższych pracach doktorantka jest pierwszą autorką. Uwagę wraca wysoka łączna punktacja prac włączonych do rozprawy doktorskiej (współczynnik oddziaływania Impact Factor 4,001 oraz 54 punkty Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego). Dodatkowo należy zaznaczyć, że lek. Paulina Łopatowska jest także autorką 11 publikacji, które nie zostały włączone do rozprawy doktorskiej (łączna punktacja - współczynnik oddziaływania Impact Factor 6,83 oraz 120 punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego) i 6 doniesień zjazdowych, co budzi szacunek, biorąc pod uwagę młody wiek Doktorantki. Rozprawa doktorska lek. Pauliny Łopatowskiej liczy 51 stron i ma układ klasyczny dla prac doktorskich w formie cyklu publikacji. Składa się ze: spisu treści, wykazu stosowanych skrótów, wykazu publikacji stanowiących rozprawę doktorską, zestawienia publikacji Doktorantki, streszczeń w języku polskim i angielskim, wstępu, omówienia prac składających się na rozprawę doktorską wraz z wnioskami z badań Doktorantki, kopii publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej, wykazu piśmiennictwa, zgody komisji bioetycznej oraz oświadczeń współautorów dotyczących udziału w przygotowaniu publikacji stanowiących rozprawę doktorską.

W pierwszej części wstępu rozprawy Autorka w wyczerpujący, aczkolwiek przystępny sposób, przedstawia epidemiologię i etiologię migotania przedsionków, jego konsekwencje zdrowotne i społeczne oraz mechanizm arytmii. Z kolei w drugiej części wstępu lek. Paulina Łopatowska koncentruje się na roli terapii przeciwkrzepliwej u chorych z migotaniem przedsionków, omawia najważniejsze randomizowane próby kliniczne dotyczące tego zagadnienia, a także szczegółowo przedstawia wyniki międzynarodowych rejestrów

obejmujących pacjentów z migotaniem przedsionków, które stanowią punkt odniesienia do wyników Doktorantki.

W kolejnej części rozprawy Doktorantka wyznacza sobie jasno sformułowane cel, który stanowi "przedstawienie epidemiologii pacjentów z migotaniem przedsionków oraz ocena leczenia przeciwkrzepliwego w kontekście ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu i ryzyka krwawienia". Materiał i metodyka prowadzonych badań, uzyskane wyniki oraz dyskusja zostały zawarte w doskonale napisanych publikacjach, które składają się na rozprawę doktorską lek. Pauliny Łopatowskiej.

Pierwszy z artykułów, opublikowany w 2015 r. w czasopiśmie Medycyna Metaboliczna, dotyczy epidemiologii i leczenia przeciwkrzepliwego migotania przedsionków u pacjentów z cukrzycą typu 2. Na wagę tematu tej pracy poglądowej wskazuje fakt, że aż 13% pacjentów z migotaniem przedsionków choruje na cukrzycę, a migotanie przedsionków występuje istotnie częściej u chorych z cukrzycą niż u osób bez tej choroby. Dodatkowo obecność cukrzycy stanowi uznany czynnik ryzyka zakrzepowo-zatorowego u chorych z migotaniem przedsionków, m.in. ujęty w rekomendowanych skalach CHADS2 i CHA2DS2-VASc oceniających ryzyko udaru mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków. W pracy w sposób wyczerpujący przedstawiono dostępne opcje terapii przeciwkrzepliwej u chorych z migotaniem przedsionków, w tym oczekiwane korzyści i zagrożenia związane z tym rodzajem leczenia oraz wytyczne międzynarodowych towarzystw naukowych w tym zakresie, ze szczególnym uwzględnieniem specyfiki pacjentów z cukrzycą.

Druga z publikacji wchodzących w skład recenzowanej rozprawy doktorskiej pt. "Management of patients with valvular and non-valvular atrial fibrillation in Poland: Results from reference Cardiology University Centre" ukazała się 2015 roku w czasopiśmie Cardiology Journal. Celem pracy było określenie charakterystyki klinicznej i stosowanego leczenia przeciwkrzepliwego w grupie 1556 kolejnych pacjentów hospitalizowanych w Klinice Kardiologii i Klinice Kardiologii Inwazyjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w latach 2012-2014. Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorantka stwierdziła, że: i) badana populacja nie różniła się pod względem ryzyka udaru i krwawienia od populacji z rejestrów europejskich, ii) leczenie przeciwkrzepliwe u chorych z migotaniem przedsionków jest ugruntowane w polskich warunkach, lecz pacjenci leczeni doustnymi antykoagulantami niebędącymi antagonistami witaminy K stanowią zdecydowaną mniejszość, iii) pacjenci z zastawkowym migotaniem przedsionków częściej otrzymywali

terapię przeciwkrzepliwą niż chorzy z niezastawkowym migotaniem przedsionków, iv) podeszły wiek i niska frakcja wyrzutowa lewej komory serca stanowią czynniki ryzyka zgonu wewnątrzszpitalnego u pacjentów z migotaniem przedsionków, choć śmiertelność wewnątrzszpitalna w tej grupie chorych pozostaje niska.

Najbardziej wartościowy, z uwagi na charakter poczynionych obserwacji i rangę czasopisma, jest trzeci z artykułów składających się na rozprawę lek. Pauliny Łopatowskiej pt. "Do CHA_2DS_2VASc and HAS-BLED scores influence "real-world" anticoagulation management in atrial fibrillation? – 1556 patient registry from the reference cardiology centre" opublikowany także w 2015 r. w czasopiśmie Pharmacoepidemiology and Drug Safety. Autorka poczyniła wysoce oryginalne spostrzeżenia o ważnych implikacjach praktycznych. Mianowicie zaobserwowała, że: i) występuje niekonsekwencja w wyborze leczenia przeciwkrzepliwego w kontekście ryzyka udaru i krwawienia, ii) pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem udaru mózgu i jednocześnie wysoką punktacją w skali HAS-BLED nie otrzymują leczenia przeciwkrzepliwego, co jest podyktowane obawą przed krwawieniem, iii) zbyt często leki przeciwpłytkowe stosuje się jako jedyną profilaktykę udaru niedokrwiennego mózgu.

Na uwagę zasługuje fakt, że obie powyższe kluczowe publikacje Doktorantki powstały na podstawie analizy danych uzyskanych z rejestru. Chciałbym podkreślić, że dane z rejestrów stanowią cenne uzupełnienie wyników randomizowanych prób klinicznych, gdyż lepiej niż badania randomizowane odzwierciedlają codzienną praktykę kliniczną. Rejestry także w większym stopniu obejmują podgrupy pacjentów słabo reprezentowane w randomizowanych prób klinicznych, w tym chorych wysokiego ryzyka. Co niezmiernie istotne, rejestry są mniej kosztowne od randomizowanych prób klinicznych, a ich wyniki pozwalają na sformułowanie nowych hipotez badawczych.

Uzyskane wyniki Doktorantka przedstawiła w publikacjach w sposób przejrzysty. Wszystkie trzy artykuły są ilustrowane tabelami i rycinami ułatwiającymi czytelnikowi zrozumienie omawianych zagadnień i uzyskanych wyników. Wartość publikacji podnosi prawidłowo przeprowadzona analiza statystyczna. W rzeczowo przeprowadzonych dyskusjach prac oryginalnych lek. Paulina Łopatowska trafnie konfrontuje uzyskane przez siebie wyniki z danymi z literatury. Doktorantkę cechuje krytyczne podejście do przeprowadzonych badań, co świadczy o jej dojrzałości naukowej. Pracę kończą cztery prawidłowo sformułowane wnioski odpowiadające celom rozprawy i uzyskanym wynikom.

Przedstawiona mi do recenzji praca pod względem redakcyjnym jest wykonana

starannie. Praca jest napisana poprawnym i komunikatywnym językiem. Cytowania są umieszczone we właściwych miejscach w tekście. Piśmiennictwo w liczbie 45 pozycji (nie uwzględniając w tej liczbie piśmiennictwa publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej) zostało przez Autorkę umiejętnie dobrane i właściwie wykorzystane w pracy. Należy podkreślić, że piśmiennictwo jest w pełni aktualne, obejmuje wyłącznie publikacje anglojęzyczne, w tym w zdecydowanej większości prace oryginalne.

Mimo jednoznacznie bardzo wysokiej końcowej oceny rozprawy doktorskiej lek. Pauliny Łopatowskiej, z obowiązku recenzenta muszę wspomnieć o kilku moich wątpliwościach i drobnych uchybieniach pracy. Moje wątpliwości budzi łączna lub rozdzielna pisownia wyrazu/wyrazów "niebędące" w wyrażeniu "doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K", kilkukrotnie pojawiającym się w rozprawie. Osobiście jestem przyzwyczajony do pisowni łącznej i taką pisownię najczęściej można spotkać w literaturze polskojęzycznej. Będę wdzięczny na komentarz Doktorantki na ten temat w czasie publicznej obrony rozprawy doktorskiej. Przy omówieniu badania AVERROES, pisząc "apiksaban zmniejszał ryzyko udaru lub zatorowości obwodowej", warto wspomnieć o grupie kontrolnej w tej próbie klinicznej i np. napisać "apiksaban w porównaniu do kwasu acetylosalicylowego zmniejszał ryzyko udaru lub zatorowości obwodowej". Uważam także, że dołączenie do wstępu tabeli zestawiającej wyniki międzynarodowych rejestrów dotyczących terapii przeciwkrzepliwej u chorych z migotaniem przedsionków ułatwiłoby i uatrakcyjniło lekturę tej, skądinąd doskonale napisanej, części rozprawy. Niefortunne jest też sformułowanie na stronie 18 "Zastosowanie OAC korelowało z młodszym wiekiem", gdyż pojęcie korelacji dotyczy zależności między zmiennymi ilościowymi, a zastosowanie doustnej terapii przeciwkrzepliwej (OAC) lub brak takiego leczenia jest zmienną jakościową. W mojej ocenie, w rozprawie w kilku miejscach brakuje przecinków (m.in. po "in the study population" w angielskiej wersji streszczenia o po "co więcej" na stronie 13). Niemniej, chciałbym jeszcze raz podkreślić, że powyższe uwagi mają jedynie charakter kosmetyczny, w dużej części są *de facto* moim komentarzami, i nie wpływają w żaden sposób na fakt, że przedstawioną do recenzji rozprawę uważam za doskonałą pracę doktorską.

Kończąc moją recenzję, stwierdzam, że temat rozprawy doktorskiej jest nie tylko interesujący i ambitny, ale także bardzo ważny klinicznie z powodu dużej zapadalności na migotanie przedsionków i potencjalnie katastrofalne konsekwencje braku lub nieadekwatnego leczenia przeciwkrzepliwego w tej grupie chorych. Przeprowadzone przez Doktorantkę badania jednoznacznie wskazują, że w warunkach polskich chorzy z migotaniem przedsionków i wysokim ryzykiem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz krwotocznych są

często leczeni w sposób suboptymalny, a leki przeciwpłytkowe, mimo braku należytego poparcia w dowodach naukowych i wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, zbyt często stanowią jedyną formę prewencji udaru mózgu. Wielkiego nakładu pracy ze strony Doktorantki wymagało włącznie do badań 1556 chorych, a następnie analiza uzyskanych danych i napisanie publikacji. Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska posiada zarówno dużą wartość poznawczą, jak i istotne implikacje kliniczne. Autorka dowiodła umiejętności prowadzenia badań naukowych i rozwiązywania problemów naukowych. Oceniana praca spełnia ustawowe kryteria rozprawy doktorskiej.

Podsumowując, wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie lek. Pauliny Łopatowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie z wielką przyjemnością wnioskuję o wyróżnienie rozprawy. Wniosek o wyróżnienie motywuję wysoką jakością i pionierskim charakterem przeprowadzonych badań naukowych, nowatorstwem poczynionych przez Doktorantkę obserwacji oraz publikacją wyników rozprawy w prestiżowych czasopismach naukowych z Listy Filadelfijskiej.

Koziński