Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii
z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus

Warszawa, 23.05.2016 r.

Recenzja pracy doktorskiej lek. med. Pauliny Łopatowskiej

„Epidemiologia i postępowanie u chorych z migotaniem przedsionków ze szczególnym uwzględnieniem terapii przeciwkrzepliwej."
powstałej w Klinice Kardiologii z Oddziałem Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Migotanie przedsionków (AF) to najczęstsza złożona forma arytmii nadkomorowej. Występuje dość rzadko u ludzi młodych ale już stwierdza się ją u ok 15% ludzi powyżej 80 roku życia. Jest to więc choroba częsta w populacji ludzi starszych. Szacuje się, że w Polsce ok 400 tys osób choruje na niezastawkowe migotanie przedsionków. Z uwagi na starzenie się populacji liczba chorych będzie systematycznie rosła. Obserwuje się także wzrost częstości występowania schorzeń sprzyjających AF takich jak cukrzyca, otyłość, nadciśnienie tętnicze co również powoduje, i wciąż będzie powodowało, zwiększenie zapadalności i chorobowości na AF. Migotanie przedsionków nie jest arytmią łagodną. Wiąże się z pięciokrotnym zwiększeniem ryzykiem udaru mózgu. Udary niedokrwienne u chorych z AF mają zazwyczaj ciężki przebieg kliniczny i powodują trwałą inwalidyzację pacjentów. Ponadto u chorych z migotaniem przedsionków 3 krotnie częściej niż w populacji ogólnej dochodzi do rozwoju

niewydolności serca. Dodatkowo, co ogromnie ważne, śmiertelność w tej grupie jest 2 krotnie większa niż u ludzi z rytmem zatokowym. Nie należy także zapominać, że pacjenci z AF wymagają częstych hospitalizacji, co powoduje, że leczenie tej arytmii stanowi znaczne obciążenie dla płatnika.

Wobec powyższego temat wybrany przez lek. med. Paulinę Łopatowską uważam za ciekawy i aktualny oraz poznawczo i praktycznie istotny.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek med. Pauliny Łopatowskiej jest cyklem spójnych tematycznie trzech publikacji, dwóch oryginalnych i jednej poglądowej. Publikacje zostały opatrzone: spisem treści, wykazem skrótów, zestawieniem publikacji Doktorantki, streszczeniem w języku polskim i angielskim, wstępem, omówieniem prac składających się na rozprawę doktorską, oraz wykazem piśmiennictwa. Ponadto do pracy dołączona jest opinia Komisji Bioetycznej oraz oświadczenia współautorów. Rozprawa przygotowana jest przejrzyście i starannie co świadczy o szacunku dla Czytelnika.

Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że publikacje oryginalne wchodzące w skład rozprawy zostały opublikowane w języku angielskim w czasopismach z Listy Filadelfijskiej: Cardiology Journal 2015: 22: 296-305. **MNiSW 20.000, IF 1.062.** oraz Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2015; 24: 1297-1303. **MNiSW 30.000, IF 2.939.** We wszystkich publikacjach wchodzących w skład rozprawy, Doktorantka jest pierwszym Autorem. Sumaryczna punktacja tych prac wynosi: IF 4.001, punkty MNiSW 54, co stanowi bardzo wartościowe osiągnięcie.

Publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej dotyczą epidemiologii i postępowania u chorych z migotaniem przedsionków. Doktorantka szczególnie skupia się na leczeniu przeciwkrzepliwym.

Tytuł pracy właściwie odzwierciedla treść rozprawy.

Wykaz stosowanych skrótów zamieszczony na początku pracy ułatwia lekturę, wprowadzając Czytelnika w terminologię stosowaną przez Doktorantkę.

Streszczenia w języku polskim i angielskim prawidłowo podsumowują najważniejsze aspekty dysertacji.

Wstęp stanowi wartościowy element rozprawy. Jest bardzo dobrze opracowany i świadczy o znajomości zagadnień poruszanych przez Doktorantkę. Na początku wstępu Doktorantka przestawia, epidemiologię oraz patofizjologię AF. Dalej koncentruje się na szczegółowym

omówieniu leczenia przeciwzakrzepowego u chorych z AF, które to w ostatnich latach uległo znacznym zmianom. Doustne antykoagulanty nie będące antagonistami witaminy K (NOAC) niewątpliwie stanowią przełom farmakoterapii. Doktorantka przedstawia wyniki badań z antagonistą czynnika IIa (dabigatranem) oraz inhibitorami czynnika Xa (riwaroksabanem, apiksabanem, edoksabanem) przeprowadzonych w populacji chorych z AF. Ponadto omawia dane uzyskane z najważniejszych rejestrów obejmujących pacjentów z AF. Wyniki randomizowanych badań klinicznych i rejestrów są zgodne i potwierdzają korzystny profil skuteczności i bezpieczeństwa NOAC

Wstęp skonstruowany w logiczny sposób doprowadza do wysunięcia szczegółowego celu badawczego:

- przedstawienia epidemiologii pacjentów z migotaniem przedsionków oraz oceny leczenia przeciwkrzepliwego w kontekście ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu i ryzyka krwawienia.

Opublikowana w 2015 r praca poglądowa (Epidemiologia i leczenie przeciwkrzepliwe migotania przedsionków u pacjentów z cukrzycą typu 2. Medycyna Metaboliczna. 2015, tom XIV, nr 1, s.83-88). wchodząca w skład rozprawy stanowi rozwinięcie i uzupełnienie omówionego powyżej wstępu. Ponadto Autorzy pracy omawiają zagadnienie AF w populacji chorych z cukrzycą, która to sprzyja występowaniu AF.

W pracy oryginalnej (Management of patients with valvular and non-valvular atrial fibrillation in Poland: Results from reference Cardiology University Centre. Cardiology Journal 2015: 22: 296-305) Autorzy scharakteryzowali populację 1556 kolejnych pacjentów z AF leczonych w Ośrodku Referencyjnym. Jest to wartościowa publikacja oceniająca „realnych", kolejnych hospitalizowanych pacjentów, bez licznych wykluczeń stosowanych w randomizowanych badaniach klinicznych. Średnia punktacja w skali CHA_2DS_2VASc wynosiła 3.5 ± 1.7 a w skali HAS-BLED 2.4 ±1.1. Autorzy wykazali, to co intuicyjnie czujemy, a co nie znalazło dotychczas jednoznacznego potwierdzenia, że pacjenci z utrwalonym AF mają większe ryzyko udaru mózgu niż z napadową formą arytmii ($p<0.001$). Podobne wyniki uzyskał Genesan A. i wsp w opublikowanej niedawno na łamach European Hear Journal pracy (The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J. 2016 May 21;37(20):1591-1602). Być może typ AF powinien być uwzględniony w skali oceny ryzyka powikłań zakrzepowo zatorowych gdyż dotychczasowa skala

CHA_2DS_2VASc nie uwzględnia rozróżnienia na napadową i utrwaloną formę arytmii. Niewątpliwie zagadnienie to wymaga dalszych badań do czego Doktorantkę zachęcam. Kolejne ważne z praktycznego punktu widzenia spostrzeżenie wynikające z pracy jest takie, że w badanej grupie chorych z AF z punktacją ≥ 2 punkty w skali CHA_2DS_2VASc leczenie przeciwkrzepliwe otrzymywało tylko 71% pacjentów. Oznacza to, że 29% chorych ze wskazaniami do takiego leczenia było pozbawionych terapii i zagrożonych najcięższym powikłaniem AF jakim jest udar niedokrwienny. Ponadto aż 18% pacjentów otrzymywało jedynie leczenie przeciwpłytkowe co jest niewystarczającym zabezpieczeniem przed powikłaniami zatorowymi. Z pracy Doktorantki wynika jak wiele jeszcze jest do zrobienia w zakresie leczenia przeciwkrzepliwego u chorych z AF. Należy promować ten sposób terapii, gdyż jak wiemy z badań klinicznych i rejestrów jest on skuteczny i bezpieczny w zapobieganiu udarom mózgu.

W kolejnej pracy oryginalnej (Do CHA_2DS_2VASc and HAS-BLED scores influence "real-world" anticoagulation management in atrial fibrillation? – 1556 patient registry from the reference cardiology centre. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2015; 24: 1297-1303.), w tej samej populacji chorych, Autorzy ocenili, jakie czynniki mają wpływ na leczenie przeciwkrzepliwe. Wykazali, że ryzyko powikłań zakrzepowo zatorowych według punktacji CHA_2DS_2VASc jest istotnie większe u chorych, którzy nie otrzymywali OAC. Autorzy stwierdzili także, to co obserwujemy często w praktyce klinicznej, że chorzy powyżej 75 rż byli rzadziej leczeni przeciwzakrzepowo niż młodsi badani, a przecież to właśnie grupa starszych pacjentów jest najbardziej narażona na powikłania zakrzepowo zatorowe.

Nowością przeprowadzonych przez Doktorantkę badań jest ocena dużej grupy (1556) kolejnych pacjentów z AF leczonych w Ośrodku Akademickim co pozawala oszacować jak zalecenia ESC są implementowane do codziennej praktyki klinicznej i ile jest jeszcze do zrobienia w obszarze leczenia przeciwzakrzepowego chorych z AF.

Wnioski stanowią poprawne zamknięcie całości rozprawy.

Piśmiennictwo cytowane przez Doktorantkę jest właściwie dobrane i obejmuje doniesienia z ostatnich lat.

Z obowiązku recenzenta mam następujące spostrzeżenia i zapytania:

1. Dlaczego 3% pacjentów z badanej populacji otrzymywało leczenie NOAC pomimo eGFR < 30 ml/min 1.73 m^2?

2. Dlaczego według Doktorantki w badanej grupie chorych aż 21 % pacjentów z AF i ze wskazaniami do leczenia przeciwzakrzepowego nie otrzymywało takiej terapii?

3. Jak Doktorantka może wyjaśnić, że aż 18% pacjentów ze wskazaniami do leczenia OAC otrzymywało jedynie kwas acetylosalicylowy?

4. Coraz większą grupę pacjentów z AF stanowią chorzy po ostrym zespole wieńcowym wymagający potrójnej terapii przeciwkrzepliwej znacznie zwiększającej ryzyko powikłań krwotocznych. Jak często w ocenionej przez Doktorantkę grupie 103 pacjentów leczonych potrójną terapią przeciwkrzepliwą obserwowano powikłania krwotoczne.

W podsumowaniu pragnę stwierdzić, że powierzona mi do oceny praca doktorska lek. med. Pauliny Łopatowskiej pt. " Epidemiologia i postępowanie u chorych z migotaniem przedsionków ze szczególnym uwzględnieniem terapii przeciwkrzepliwej." spełnia, a nawet przekracza, wymogi stawiane rozprawom na stopień naukowy doktora nauk medycznych. Upoważnia mnie to do przedstawienia Radzie Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosku o dopuszczenie lek. med. Pauliny Łopatowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto wnioskuję do Rady Wydziału o nadanie pracy wyróżnienia. Zasługuje ona na nie ze względu na ważną tematykę badań, bogaty materiał oraz precyzyjne opracowanie tematu prowadzące do znaczących poznawczo wniosków.

Z poważaniem

6565404

dr hab. n. med.
Michał Ciurzyński
specjalista chorób wewnętrznych
Kardiolog

Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii

Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Lindley'a 4, 02-005 Warszawa,

tel. (+4822) 502 1144, fax (+4822) 5022142

Kierownik: Prof. dr hab. med. Piotr Pruszczyk