

Prof. dr hab. med. Małgorzata Kurpesa

Łódź, dnia 27 grudnia 2016 r.

Katedra i Klinika Kardiologii

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

## **O C E N A**

**rozprawy doktorskiej lekarz medycyny Beaty Białkowskiej pod tytułem „Wpływ migotania przedsionków na rokowanie poszpitalne u chorych po zawał serca”**

Migotanie przedsionków często współistnieje z chorobą niedokrwienną serca m.in. dlatego, że wiele czynników zwiększających ryzyko choroby wieńcowej (np. palenie tytoniu, zaburzenia lipidowe, nadciśnienie tętnicze, otyłość i cukrzyca) usposabia również do wystąpienia tej arytmii. Już w latach 90-tych ubiegłego wieku opisywano niekorzystny rokowniczy wpływ migotania przedsionków u chorych z zawałem serca. Od tego czasu nastąpiły jednak rewolucyjne zmiany w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych. Po pierwsze powszechne obecnie stosowanie wczesnego przezskórnego udrażniania tętnicy odpowiedzialnej za zawał bardzo istotnie poprawiło rokowanie pacjentów. Po drugie jak najwcześniejsze podawanie nowoczesnych leków również korzystnie wpłynęło na losy chorych z zawałem serca. Ponieważ wiele z tych leków jest zalecana jako tzw. „upstream therapy” w leczeniu migotania przedsionków i zapobieganiu jego nawrotom, bardzo prawdopodobna staje się teza, iż w świetle wyżej opisanych zmian terapii częstość jak również

konsekwencje współwystępowania zawału serca i migotania przedsionków uległy zmianie w porównaniu z danymi z ub. wieku. Dlatego temat, który podjęła lek. Beata Białkowska uważam za trafnie wybrany i bardzo aktualny.

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska składa się z 9 rozdziałów uzupełnionych o wykazy skrótów i akronimów zawartych w pracy oraz wykaz tabel i wykaz rycin. Brak numerów stron w tych dwóch ostatnich spisach utrudnia jednak szybkie odnalezienie potrzebnej ryciny czy tabeli w tekście.

We „Wstępie” doktorantka przedstawia krótko epidemiologię zawału serca i migotania przedsionków, etiologię tej arytmii oraz jej wpływ na rokowanie. Następnie omawia aktualny stan wiedzy na temat współwystępowania zawału i migotania przedsionków zwracając uwagę na różnice w etiopatogenezie zależne od lokalizacji zawału. Należy podkreślić, że „Wstęp” napisano w sposób ciekawy konsekwentnie prowadząc czytelnika do trafnie postawionych i jasno sformułowanych czterech celów pracy.

Doktorantka postanowiła ocenić wpływ migotania przedsionków na poszpitalne rokowanie chorych z zawałem serca leczonym przy pomocy przezskórnej rewaskularyzacji miokardium. Zaplanowała porównanie tego wpływu w grupie ze STEMI vs NSTEMI jak również w zależności od lokalizacji zawału z uniesieniem odc. ST. Ponadto celem pracy było określenie w całej badanej populacji niezależnych czynników ryzyka zgonu w okresie poszpitalnym.

Swoje badania doktorantka przeprowadziła na grupie 2363 pacjentów z zawałem serca leczonym pierwotną angioplastyką wieńcową, którzy przeżyli okres wewnątrzszpitalny. Źródłem wszystkich danych klinicznych, demograficznych i laboratoryjnych był rejestr Oddziału Klinicznego Kardiologii Katedry Kardiologii,

Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego. Natomiast informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych w obserwacji poszpitalnej doktorantka pozyskiwała z bazy danych NFZ. W badanej grupie znalazło się 208 chorych z migotaniem przedsionków.

W rozdziale „Materiał i metody” szczegółowo opisano wykonywane badania diagnostyczne inwazyjne i nieinwazyjne jak również ogólnie - stosowaną farmakoterapię. W tym miejscu muszę zwrócić doktorantce uwagę, że w pracy naukowej nie należy używać potocznych nazw badań więc określenie „Holter EKG” powinno zostać zastąpione prawidłową nazwą - długoczasowa rejestracja EKG metodą Holtera.

Protokół badania został zaplanowany w sposób umożliwiający w pełni realizację postawionych celów badawczych i nie budzi żadnych zastrzeżeń natury etycznej ani istotnych zastrzeżeń merytorycznych. Uważam jednak, że zastosowanie dla rozpoznania niewydolności serca jednego arbitralnego kryterium:  $EF < 35\%$  wymaga komentarza, chociażby w aspekcie aktualnie obowiązującej klasyfikacji zaproponowanej przez ESC.

Występowanie zdarzeń niepożądanych (zgon, ponowny zawał lub zabieg rewaskularyzacji miokardium i udar mózgu) odnotowano w obserwacji 30 dniowej oraz 12-miesięcznej. Ponadto oceniano śmiertelność w obserwacji odległej wynoszącej średnio 4 lata.

Doktorantka zastosowała właściwie dobrane, nowoczesne testy statystyczne, które umożliwiły wielokierunkową analizę zebranego materiału.

Wyniki badań przedstawiono na 14 stronach w formie opisu ilustrowanego ośmioma tabelami i sześcioma rycinami. Chociaż w rozdziale „Materiał i metody” doktorantka

ogólnie scharakteryzowała stosowaną w badanej grupie farmakoterapię to uważam, że to zagadnienie powinno jednak zostać dokładnie opisane w rozdziale „Wyniki”, a najlepiej zilustrowane w postaci tabeli.

Na podstawie analizy zgromadzonego materiału lek. Beata Białkowska wykazała istotnie wyższą śmiertelność we wszystkich okresach obserwacji poszpitalnej u pacjentów ze współistniejącym z zawałem serca migotaniem przedsionków. Tylko u pacjentów z NSTEMI oraz ze STEMI o innej niż ściana przednia lokalizacji nie było różnic w śmiertelności 30 dniowej. Natomiast pozostałe zdarzenia niepożądane występowały we wszystkich okresach obserwacji jednakowo często u chorych z i bez migotania przedsionków. Wobec faktu, że śmiertelność wczesna i średnioterminowa była blisko trzykrotnie wyższa w podgrupie z migotaniem przedsionków, w której jednakże nie odnotowano większej liczby udarów mózgu, ponownych zawałów ani zaostrzeń choroby wieńcowej, interesujące byłoby dowiedzenie się z jakiego powodu ci pacjenci umierali.

Wykorzystując metody analizy wieloparametrycznej doktorantka wyodrębniła niezależne czynniki zwiększające ryzyko zgonu w okresie poszpitalnym. Zarówno w całej populacji badanej jak i w podgrupach z i bez migotania przedsionków, parametrem najsilniej obciążającym rokowanie okazała się  $GFR < 60$ . Migotanie przedsionków również znalazło się na poczesnym miejscu wśród czynników w sposób niezależny zwiększających ryzyko zgonu w okresie poszpitalnym. Natomiast co ciekawe, hiperlipidemia okazała się być czynnikiem ochronnym, który znacznie to ryzyko redukował. Doktorantka tłumaczy ten zaskakujący wynik korzystnym wpływem statyn, które pacjenci z rozpoznaniem „hiperlipidemia” otrzymywali w większości jeszcze przed wystąpieniem zawału. Wyjaśnienie to wydaje się logiczne

jednak należy zauważyć, iż podobne dziwne wyniki nierzadko pojawiają się w pracach retrospektywnych, w których dane do analizy statystycznej uzyskuje się, podobnie jak w przypadku badania doktorantki, z dokumentacji szpitalnej. Retrospektywny charakter jest niewątpliwie ograniczeniem tej pracy. Z drugiej strony tak prowadzone badania stanowią niemały odsetek publikacji dostępnych piśmiennictwie i stanowią źródło ciekawych i wartościowych wyników. Badania retrospektywne szczególnie często dotyczą dużych grup pacjentów. I taką właśnie populację analizowała lek. Beata Białkowska. Duża liczebność grupy jest ogromnym atutem jej pracy. Warto podkreślić, że nieczęsto spotyka się prace doktorskie przygotowane na materiale blisko dwu i pół tysiąca pacjentów, do tego pochodzących z jednego ośrodka co sprzyja większej homogenności grupy w aspekcie np. metodyki stosowanego leczenia interwencyjnego.

Doktorantka wykazała, że nawet w nowocześnie leczonym zawale serca współistnienie migotania przedsionków jest czynnikiem zwiększającym ryzyko zgonu w okresie poszpitalnym. Jak powszechnie wiadomo, leczenie interwencyjne pozwoliło na istotne zmniejszenie śmiertelności w ostrej fazie zawału, w okresie wewnątrzszpitalnym. Natomiast nadal problemem pozostają zdarzenia niepożądane występujące już po wypisie chorego ze szpitala. Wszystkie badania dotyczące ich przyczyn są niezwykle cenne. Dlatego wyniki uzyskane przez lek. Beatę Białkowską mają istotne implikacje dla praktyki klinicznej.

Na kolejnych 16 stronach swojej pracy doktorantka omawia je w sposób potwierdzający dogłębną znajomość tematu i przedstawia je na tle danych z literatury naukowej. Dyskusja jest napisana przystępnie i prowadzona ciekawie. Na zakończenie doktorantka umieściła krótkie podsumowanie uzyskanych wyników.

Wnioski w liczbie czterech są jasno sformułowane i odpowiadają postawionym na wstępie celom badania.

Piśmiennictwo zawiera 127 odpowiednio dobranych, aktualnych pozycji, w większości autorów zagranicznych.

Praca doktorska liczy sobie łącznie 85 stron. Jest napisana poprawnym językiem i przygotowana z zachowaniem należytej staranności edytorskiej. Sugerowałabym jedynie zastąpienie sformułowań „Streszczenie angielskie” i „Streszczenie polskie” zwrotami „Streszczenie w języku angielskim” oraz „Streszczenie w języku polskim”.

Przedstawiona mi do recenzji praca dowodzi głębokiej znajomości omawianej przez doktorantkę dziedziny, a zamieszczone w tej recenzji uwagi w niczym nie umniejszają wartości dysertacji. Rozprawa doktorska lek. Beaty Białkowskiej spełnia warunki określone w art.13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz.595, z późn. Zm). Dlatego pragnę przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko Dentystycznym w Zabrze, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach wniosek o dopuszczenie lekarz medycyny Beaty Białkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. med. Małgorzata Kurpesa

