

Dr hab. med. Przemysław Mitkowski, prof. UM
I Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań, tel.: 61.8549326, 8549223, 8549146, fax: 61.8549223
e-mail: przemyslaw.mitkowski@ump.edu.pl

Poznań, dnia 21.11.2016

Sz.P.

Prof. dr hab. n. med. Maciej Misiótek

**Dziekan Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-
Dentystycznym w Zabrze,**

Śląski Uniwersytet Medyczny

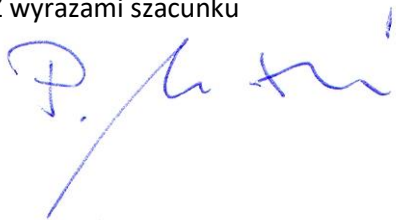
Pl. Taraugutta 2

41-800 Zabrze

Szanowny Panie Dziekanie,

Uprzejmie proszę o przyjęcie dokonanej przeze mnie recenzji rozprawy doktorskiej autorstwa lek. Beaty Białkowskiej pt.: „Wpływ migotania przedsionków na rokowanie poszpitalne u chorych po zawale serca”.

Z wyrazami szacunku



Dr hab. med. Przemysław Mitkowski, prof. UM
I Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań, tel.: 61.8549326, 8549223, 8549146, fax: 61.8549223
e-mail: przemyslaw.mitkowski@ump.edu.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej

„Wpływ migotania przedsionków na rokowanie poszpitalne u chorych po zawale serca”

Lek. Beaty Białkowskiej

Lek. Beata Białkowska podjęła się w swojej pracy doktorskiej oceny wpływu migotania przedsionków na rokowanie w okresie poszpitalnym, zarówno krótko-terminowym jak i odległym, w grupie chorych leczonych metodą angioplastyki wieńcowej z powodu ostrego zespołu wieńcowego. Do szczególnego zainteresowania lekturą tej rozprawy przyczynił się fakt objęcia analizą wyselekcjonowanej grupy chorych: leczonych inwazyjnie pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW), w której farmakoterapia przeciwkrzepliwa, w przypadku współwystępowania migotania przedsionków, musi uwzględniać wiele czynników klinicznych zarówno prokoagulacyjnych jak i zwiększających ryzyko krwawień. Opieka nad tymi chorymi w okresie pierwszych 12-miesięcy stanowi swego rodzaju marsz po wąskiej grani, gdzie z jednej strony przepaść stanowi ryzyko zakrzepicy w stencie i epizody zakrzepowo-zatorowe, a ryzyko krwawień, w tym udarów krwotocznych, po drugiej. Biorąc po uwagę fakt, że praca pochodzi z ośrodka o olbrzymim doświadczeniu w leczeniu inwazyjnym zarówno choroby niedokrwiennej serca, jak i wiodącego centrum diagnostyki i leczenia zaburzeń rytmu serca, jej wyniki będą z pewnością stanowić odniesienie do wyników osiągniętych w innych polskich ośrodkach kardiologicznych.

Migotanie przedsionków (AF) stało się w ostatnich latach bardzo modnym tematem badań naukowych. Mimo że ta arytmia jest znana od wieków, to jednak w ostatniej dekadzie jesteśmy świadkami swego rodzaju rewolucji w diagnostyce i leczeniu tej arytmii. Wprowadzenie do kliniki długookresowego monitorowania ekg (zwłaszcza narzędzi umożliwiających „polowanie” na krótkie epizody migotania), w tym wszczepialnych

rejestratorów arytmii i dedykowanych algorytmów detekcji AF w stymulatorach i kardiowerterach-defibrylatorach serca doprowadziło do wykazania, że nawet krótkie epizody migotania przedsionków (5-6 minutowe) zwiększają ryzyko zakrzepowo-zatorowe. Ablacja substratu migotania przedsionków znacznie zmniejszyła ryzyko nawrotów tej arytmii w porównaniu do leczenia farmakologicznego, którego objawy uboczne niejednokrotnie zmuszały do jego zaprzestania. Wreszcie nowe leki przeciwkrzepliwe, znacznie wygodniejsze do stosowania w porównaniu do antagonistów witaminy K, zrewolucjonizowały profilaktykę epizodów zakrzepowo-zatorowych. Współistnienie choroby niedokrwiennej serca z migotaniem przedsionków stanowi jednak wciąż spore wyzwanie dla współczesnej medycyny. Z jednej strony arytmia ta może wskazywać na istnienie poważnych powikłań choroby niedokrwiennej: niewydolności serca, włóknienia, resztkowego niedokrwienia, z drugiej strony pojawienie się migotania przedsionków będzie przyspieszało progresję tych powikłań. Dostępne dane kliniczne dotyczące rokowania chorych z ostrym zespołem wieńcowym obciążonym występowaniem migotania przedsionków pochodzą z epoki, kiedy podstawowym leczeniem OZW nie było leczenie inwazyjne, a fibrynolityczne, bądź przeciwkrzepliwe, których skuteczność jest znacznie mniejsza niż angioplastyki wieńcowej.

Autorka w celach pracy podjęła się oceny wpływu migotania przedsionków na rokowanie krótkoterminowe (1 miesiąc), średniookresowe (1 rok) i odległe (średnia obserwacji ponad 4 lata) u chorych leczonych inwazyjnie z powodu wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego. Celem pracy było także ustalenie niezależnych czynników ryzyka zgonu w całej analizowanej populacji chorych z zawałem serca leczonych metodą przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI).

We wstępie szczegółowo omówiono epidemiologię choroby niedokrwiennej serca, wpływ miażdżycy i chorób układu sercowo naczyniowego na śmiertelność w populacji ogólnej. Przytoczono dane dotyczące skuteczności leczenia ostrego zespołu wieńcowego metodą przezskórnej angioplastyki wieńcowej, podkreślając korzyści tej metody leczenia w redukcji zgonów w okresie wewnątrzszpitalnym. W tej części pracy zaprezentowano także dane epidemiologiczne dotyczące występowania migotania przedsionków oraz jego wpływu na rokowanie odległe w różnych sytuacjach klinicznych. Przedstawiono patomechanizmy odpowiedzialne zarówno za pojawienie się tej arytmii jak i wpływające na rokowanie odległe u chorych, którzy jej doświadczą. Omówiono także czynniki ryzyka zakrzepowo-zatorowego, a

także wzajemne oddziaływanie migotania przedsionków i zawału serca, którego skutki mają wpływ na rokowanie.

Do badania Doktorantka włączyła kolejnych 2520 pacjentów, którzy w latach 2003-2007 zostali przyjęci do Oddziału Klinicznego Kardiologii, Katedry Kardiologii, Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii ŚUM. Jest to grupa ogromna, jak na jednośrodkowe badanie przeprowadzone w Polsce, szczególnie zważywszy na fakt, że jest porównywalna do wielu, poświęconych podobnej tematyce, badań wielośrodkowych. Do ostatecznej analizy włączono 2363 pacjentów, którzy w okresie hospitalizacji byli leczeni inwazyjnie i przeżyli okres hospitalizacji. Liczebność grupy badanej pozwala na uzyskanie wiarygodnych odpowiedzi na pytania zawarte w celach pracy. Choć nie kwestionuję autonomicznej decyzji doktorantki o włączeniu do badania jedynie tych chorych, którzy przeżyli okres hospitalizacji, to jednak byłoby interesujące poznać przesłanki nią kierujące (**pytanie 1**). Śmiertelność szpitalna, zgodnie z informacją dostępną dopiero w dyskusji, wynosiła 6,2%. Pewne wątpliwości budzi przyjęta przez Doktorantkę definicja zawału serca, która nieco odbiega od uniwersalnej definicji tej jednostki zaproponowanej w Konsensusie Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) z 2012 roku (**pytanie 2**). Choć w żadnym stopniu nie można winić autorki w zakresie przyjętego nazewnictwa w zakresie ostrych zespołów wieńcowych i zawału serca, gdyż nawet cytowany wyżej Konsensus, a także zalecenia dotyczące STE-ACS (w tytule STEMI) z tego samego roku utrwalają błędne w opinii recenzenta mianownictwo. Chory zgłaszający się do szpitala z typowym bólem w klatce piersiowej, to w zależności od zmian w ekg chory z OZW z przetrwałym uniesieniem ST (STE-ACS) lub bez przetrwałego uniesienia tego odcinka (NSTEMI-ACS). Po uzyskaniu informacji o martwicy mięśnia sercowego oraz analizie zmian w ekg, opuszczając szpital pacjent ma rozpoznaną dławicę piersiową niestabilną (UA), zawał z załamkiem Q (Q-MI) lub bez załamka Q (nonQ-MI). Wyrazem takiego podejścia są zalecenia ESC z 2015 roku dotyczące ostrego zespołu wieńcowego bez przetrwałego uniesienia ST (NSTEMI-ACS). Bardzo chętnie wysłucham komentarza Doktorantki dotyczącego mianownictwa (**pytanie 3**). Wydaje się również, że zamiast określenia zawału ściany tylnej powinno się raczej używać sformułowania zawał ściany dolno-podstawnej. Dla wykazania niedokrwienia w zakresie prawej komory wystarczy analiza odprowadzeń V3R i V4R. Metodologia została opisana szczegółowo i świadczy o wiedzy

Autorki, dotyczącej analizowanych zagadnień i pokory w interpretacji uzyskanych wyników. Zwraca uwagę właściwy dobór metod badawczych dla wiarygodnej realizacji celów badania.

Autorka zastosowała poprawne analizy statystyczne.

Wyniki pracy przynoszą wiele ciekawych i istotnych klinicznie informacji. Po pierwsze: wśród tych, którzy przeżyli okres szpitalny ostremu zespołowi wieńcowemu towarzyszyło migotanie przedsionków w 8,8% przypadków. Wyniki są zbieżne z danymi literaturowymi, jednak nie znamy odsetka migotania przedsionków w grupie chorych, którzy zmarli w okresie szpitalnym. Poza znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia migotania przedsionków (starszy wiek, upośledzona czynność nerek, niższa frakcja wyrzutowa, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2 oraz obecność frakcji wyrzutowej $\leq 35\%$), Autorka zwraca uwagę na rzadsze występowanie w grupie z AF nikotynizmu i częstsze hiperlipidemii – znanych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Ostatnie z poczynionych obserwacji zdają się przeczyć bezpośredniemu wpływowi wszystkich znanych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego na występowanie migotania przedsionków. Część z nich (nikotynizm, hiperlipidemia) być może działa pośrednio, przez skutki progresji miażdżycy, w postaci niewydolności serca o etiologii niedokrwiennej.

Kolejną bardzo interesującą obserwacją jest stwierdzenie w grupie z migotaniem przedsionków częstszego współistnienia zawału ściany przedniej w porównaniu do grupy bez AF. Zawał obejmujący ścianę przednią jest uznawany za groźniejszy (rozleglejszy), częściej prowadzący do niewydolności serca. Ponieważ bardzo trudno ustalić, czy analizowana arytmia obecna u chorego w momencie przyjęcia do szpitala występowała już wcześniej, czy przeciwnie - jest skutkiem zaburzeń hemodynamicznych spowodowanych ostrym niedokrwieniem oraz dodatkowo ponieważ nie jest dostępna informacja, w jakim odsetku pacjentów AF pojawiło się dopiero po przyjęciu do szpitala, trudno ustalić związek przyczynowo-skutkowy między obecnością niedokrwienia i występowaniem migotania przedsionków. Metodologia pracy, pozwalającej zbliżyć się do odpowiedzi na postawione pytanie byłaby niezwykle trudna do zrealizowania, gdyż wymagałaby monitorowania ekg jeszcze przed wystąpieniem objawów OZW, co z oczywistych względów jest praktycznie niemożliwe. Autorka zaobserwowała w grupie z AF znacznie większy odsetek niepełnej rewaskularyzacji, przy braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odsetku

występowania zmian w wielu naczyniach. Czy zatem u chorych z AF zmiany były bardziej zaawansowane i złożone, uniemożliwiające uzyskanie przepływu TIMI 3 (**pytanie 4**)?

Niezwykle ważnym spostrzeżeniem jest brak istotnych statystycznie różnic w wystąpieniu istotnych, sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych (MACE) pomiędzy grupą z AF i bez AF, i to zarówno w obserwacji 30-dniowej, jak i rocznej. Jediną składową MACE, która różnicowała grupę z AF i bez AF, była śmiertelność (mała nieścistość w tekście na stronie 39 i w omówieniu - strona 65) częściej obserwowana w grupie obciążonej arytmia. W grupie bez AF częściej (choć nieistotnie statystycznie) stwierdzano powikłania wieńcowe (powtórny zawał, konieczność kolejnego PCI lub CABG), natomiast w grupie z AF (również nieistotnie statystycznie) - udar. Wpływ migotania przedsionków na przeżycie ujawnił się wcześniej u chorych z STE-ACS w zakresie ściany przedniej w porównaniu do innych lokalizacji i u chorych z NSTEMI-ACS. Nieistotne statystycznie trendy w kierunku poszczególnych elementów wchodzących w skład MACE ujawniły się we wszystkich analizowanych podgrupach. Na szczególną uwagę zasługuje fakt braku istotnych statystycznie różnic w występowaniu udaru pomiędzy grupą z AF i bez AF, mimo jak podkreśla autorka - rzadkiego stosowania w grupie z AF potrójnej terapii przeciwkrzepliwej (DAPT + OAC). Ostateczna interpretacja zaobserwowanego zjawiska wymaga jednak znajomości ryzyka zakrzepowo-zatorowego oraz stosowanej terapii przeciwkrzepliwej, których w pracy niestety nie ma. Zachęcam Autorkę dysertacji do głębszego zbadania tego nieoczekiwanego wyniku.

Innym ważnym elementem pracy było poszukiwanie czynników predykcyjnych zgonu w badanej populacji oraz w grupie z AF. Zanalizowano wpływ aż 19 czynników, z których 16 osiągnęło istotność statystyczną w modelu jednoczynnikowym. W analizie wieloczynnikowej po redukcji modelu pozostało ich siedem. Nie stanowią zaskoczenia, choć ich siła oddziaływania już tak. Bo jak inaczej skomentować większy wpływ zmniejszenia eGFR poniżej 60 ml/min/1,73m², niż bezwzględne obniżenie frakcji wyrzutowej o 5% na obserwowaną śmiertelność. Obniżone przesączanie kłębuszkowe jest najsilniejszym czynnikiem ryzyka zgonu, zarówno w całej badanej grupie, jak i w podgrupie z AF. Migotanie przedsionków jest drugim co do siły oddziaływania czynnikiem ryzyka zgonu w całej badanej populacji. Poczynione obserwacje mają ogromne znaczenie kliniczne, sugerując konieczność objęcia ścisłą opieką nefrologiczną wszystkich chorych z OZW i eGFR < 60 ml/min/1,73m². Ta grupa chorych z pewnością wymaga intensywnego leczenia poprawiającego hemodynamikę oraz

pilnego oznaczenia eGFR przed rozpoczęciem procedury inwazyjnej w celu wykonania jej kontrastem izoosmotycznym, bądź rutynowego stosowania takiego kontrastu u wszystkich chorych z OZW !!! Korzystny efekt hiperlipidemii i otyłości (to ostatnie tylko w grupie z AF) na rokowanie odległe doskonale wpisuje się w paradoks metaboliczny. Oba te czynniki oczywiście obciążają rokowanie w obserwacji długoterminowej (lata i dekady), ale świadczą przeciwko występowaniu *cachexia cardiaca*, która obciąża rokowanie już w przedziale dni i tygodni, świadcząc o hipoperfuzji narządowej.

Niewdzięczną rolą recenzenta jest poszukiwanie uchybień przedstawionej pracy. W przypadku dysertacji lek. Beaty Białkowskiej jest to niezwykle trudne, gdyż Autorka sama odniosła się krytycznie do niektórych uzyskanych wyników, widząc trudności w ich interpretacji ze względu na przyjętą metodologię. Świadczy to o dużej dojrzałości naukowej i doskonałej znajomości zagadnień poruszanych w pracy. Wyżej zadane pytania stanowią raczej przyczynę do dyskusji z Doktorantką, niż wskazują na uchybienia pracy. Recenzent znalazł kilka drobnych usterek redakcyjnych, które w niczym nie wpływają na wartość naukową pracy. Sugerowałbym jednak w manuskryptach w języku polskim: stosowanie „,” zamiast „.” jako separatora miejsc dziesiętnych. Na stronie 52, metaanaliza, która nie wykazuje różnicę we wpływie AF na rokowanie pomiędzy różnymi okresami, w których były publikowane badania, nie osiągnęła istotności statystycznej (zatem nie $p=0,038$, a $p=0,38$). Warto ujednoczyć oznaczenie braku istotności statystycznej w tabelach (albo „ns” – tabela III, albo „Ns” pozostałe tabele). W wykazie skrótów znajdujemy „SD” rozwinięte jako przedział ufności, gdy jest to odchylenie standardowe (standard deviation) – i tak ten skrót jest użyty na stronie 31 w rozdziale metody statystyczne.

Podsumowując, niewątpliwymi walorami pracy są:

- wybór tematu,
- dobór ogromnej, reprezentatywnej, niewyselekcjonowanej grupy badanej,
- skrupulatne opracowanie metodologiczne,
- systematyczne opracowanie wyników pomiarów, prowadzące do stwierdzenia rzeczywistej wartości parametrów,
- praca jest dobrze przemyślana w formie, niezwykle przejrzysta i spójna. Jej układ jest niezwykle przyjazny dla czytelnika.

Rozprawa jest napisana z zachowaniem wymogów klasycznej pracy naukowej, starannym językiem.

Założenia pracy zostały w pełni zrealizowane. Umiejętny wybór tematu i rozwiązanie postawionych problemów powodują, że stanowi ona istotne poszerzenie literatury przedmiotu. Może stanowić odniesienie dla innych prac dotyczących podobnych zagadnień.

Wprowadzenie i omówienie świadczą o dużej znajomości zagadnień z zakresu tematu pracy.

Dołączona literatura jest wystarczająco obszerna i obejmuje aż 127 pozycji, świadcząc o woli Doktorantki obszernego zapoznania się z literaturą przedmiotu.

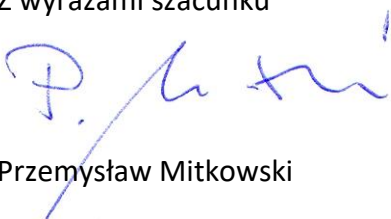
Strona graficzna pracy jest wysoka, jakość i czytelność rycin i tabel - doskonała. Zwraca uwagę użycie bogatego wachlarza metod analizy statystycznej i graficznego przedstawienia wyników.

Zauważalny i godny podkreślenia jest wkład pracy, który był potrzebny dla uzyskania wyników i przygotowania ostatecznej wersji rozprawy.

W mojej opinii przedstawiona praca spełnia wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych określone w art.13, ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65 poz. 595, z późn. zmianami).

Zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o dopuszczenie lek. Beaty Białkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnioskuję do Wysokiej Rady o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

Z wyrazami szacunku



Przemysław Mitkowski