

Akceptuję
[signature]

Prof. dr hab. n. med. Marek Gierlotka
Klinika Kardiologii Instytutu Nauk Medycznych
Wydział Lekarski, Uniwersytet Opolski
Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Opolu
Al. Wincentego Witosa 26, 45-401 Opole

Opole, 30 października 2023 r.

Recenzja pracy na stopień doktora nauk medycznych

lek. Pawła Basiukiewicza

„Ocena leczenia przeciwzakrzepowego z powodu tachyarytmii przedsionkowej w populacji chorych z wszczepialnymi urządzeniami do elektroterapii serca”

Migotanie przedsionków jest obecnie najczęstszą arytmia serca będącą bezpośrednią przyczyną hospitalizacji na oddziałach kardiologii jak również najczęstszą przyczyną stosowania przewlekłej terapii przeciwzakrzepowej u pacjentów ze chorobami serca w prewencji udaru mózgu. Wczesne wykrycie migotania przedsionków jest kluczowe dla zastosowania odpowiedniego leczenia i profilaktyki powikłań. U chorych z urządzeniami wszczepialnymi szczególne zainteresowanie budzą epizody szybkich rytmów przedsionkowych wykrywanych przez urządzenia z elektrodą przedsionkową (AHRE), gdyż mogą być one epizodami migotania przedsionków. Ryzyko udaru mózgu u pacjentów z AHRE może być mniejsze niż u pacjentów z rozpoznaniem a udary często występują bez wyraźnego związku czasowego co podkreśla jego rolę raczej jako markera ryzyka niż czynnika ryzyka udaru. Do niedawna, w tym w czasie projektowania i realizacji badania będącego podstawą rozprawy doktorskiej lek. Pawła Basiukiewicza, nie było randomizowanych badań oceniających stosowanie leków przeciwkrzepliwych u pacjentów z AHRE bez jawnego klinicznie migotania przedsionków. Wytyczne ESC Z 2020 wskazywały, że pacjentów z AHRE należy regularnie monitorować pod kątem progresji do klinicznego AF i zmian w indywidualnym ryzyku zakrzepowo-zatorowym oraz u tych z dłuższymi AHRE (zwłaszcza >24 h) i wysokim wynikiem w skali CHA2DS2-VASc uzasadnione jest rozważenie zastosowania OAC, gdy spodziewana jest pozytywna kliniczna korzyść netto, we wspólnym z chorym, świadomym procesie podejmowania decyzji dotyczących leczenia. Dlatego temat podjęty przed Doktoranta był najbardziej aktualny i istotny z punktu widzenia codziennej praktyki klinicznej na oddziałach kardiologii. Natomiast podczas ostatniego kongresu ESC przedstawiono i opublikowano wyniki

prospektywnego, randomizowanego badania NOAH-AFNET 6, w którym nie wykazano zmniejszenia częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, udarów mózgu i zatorowości systemowej po podaniu edoksabanu w porównaniu z placebo w populacji o podwyższonym ryzyku udaru i z przypadkowo wykrytym AHRE, ale bez rozpoznanego AF, przy częstszym występowaniu poważnych krwawień. Pomimo tego, ocena AHRE może nadal mieć znaczenie kliniczne, ponieważ u prawie 1 na 5 pacjentów w chwili zakończenia badania ostatecznie rozpoznawano AF. Tak więc temat na pewno wymaga dalszych badań.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska liczy 76 stron i zawiera typowy dla tego rodzaju opracowań układ rozdziałów: wstęp, cele pracy, materiał i metody, wyniki wraz z ich omówieniem w formie dyskusji oraz wnioski. Rozprawa zawiera również 4 ryciny oraz 14 tabel, a także liczący 151 pozycji wykaz obszernego, dobrze dobranego piśmiennictwa z ostatnich lat. Towarzyszą temu wykaz skrótów, tabel i rycin, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz załącznik, będący informacją Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym o możliwości przeprowadzenia badania. Całość przygotowana jest poprawnie.

We wstępie lek. Paweł Basiukiewicz zwięźle, ale wyczerpująco, przedstawia aktualne dane dotyczące zapobiegania epizodom zakrzepowo-zatorowym u chorych z migotaniem przedsionków. Rzeczowo omawia aktualne doniesienia związane z ryzykiem zakrzepowo-zatorowym i ryzykiem powikłań krwotocznych oraz metody prewencji leczenia i prewencji powikłań migotania przedsionków w zakresie farmakoterapii oraz leczenia interwencyjnego. Następnie omawia zagadnienie epizodów szybkich rytmów przedsionkowych wykrywanych przez urządzenia z elektrodą przedsionkową (AHRE) wraz z ich definicją oraz technicznymi aspektami i ograniczeniami detekcji AHRE. Osobny podrozdział Doktorant poświęcił problematyce różnic w ryzyku zakrzepowo-zatorowym w populacjach z migotaniem przedsionków i z AHRE i następnie aktualnym zaleceniom w zakresie postępowania przeciwzakrzepowego w AHRE. Wstęp kończy podsumowując aktualną wiedzę w zakresie stratyfikacji ryzyka wystąpienia migotania przedsionków.

Wstęp jest napisany przejrzysto, a sposób przedstawienia problemu wskazuje na właściwą wiedzę i wyraźnie sygnalizuje zainteresowania badawcze Doktoranta. Autor wykazał się umiejętnością stosownego selekcjonowania informacji o istotnym znaczeniu dla analizowanego problemu i odpowiedniego doboru pozycji piśmiennictwa.

Następnie lek. Paweł Basiukiewicz przedstawia cztery cele pracy, którymi są: (1) zidentyfikowanie różnic w leczeniu przeciwzakrzepowym między dwiema populacjami

pacjentów: populacją pacjentów z obecnością urządzenia wszczepialnego do elektroterapii serca, którzy są pod opieką poradni kontroli stymulatorów a populacją pacjentów z migotaniem przedsionków, którzy byli hospitalizowani z dowolnej przyczyny i zostali wypisani z oddziału kardiologicznego; (2) określenie czynników ryzyka braku preskrypcji leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów hospitalizowanych w oddziale kardiologicznym i u pacjentów pod opieką poradni kontroli stymulatorów; (3) określenie wpływu AHRE na postępowanie u pacjentów w grupie badanej; oraz (4) poszukiwanie czynników warunkujących zastosowanie leczenia przeciwzakrzepowego w grupie pacjentów z wykrytym AHRE.

Z kolei w zwięźle napisanym rozdziale dotyczącym metodyki badania Doktorant przedstawia kryteria włączenia do grupy badanej i grupy kontrolnej. W szczególności, do analizy włączono 830 chorych na podstawie retrospektywnej analizy dokumentacji z lat 2017-2018, w tym 603 w grupie badanej i 227 w grupie kontrolnej. Kryterium włączenia do grupy badanej była obecność urządzenia wszczepialnego oraz jedno z następujących: migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków lub szybkie rytmy przedsionkowe (AHRE) co najmniej 160 cykli na minutę wykryte przez urządzenie wszczepialne podczas kontroli stymulatora. Rozpoznanie AHRE było dodatkowo zweryfikowane przez lekarza. Kryterium włączenia do grupy kontrolnej była hospitalizacja w oddziale kardiologicznym z dowolnej przyczyny ze współistniejącym migotaniem przedsionków. Chorzy występujący w obu grupach zostali wyłączeni z analizy. Protokół badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Metodologię badania wraz z zastosowanymi metodami statystycznymi należy uznać za poprawne.

W oparciu o przygotowane bazy danych i przeprowadzone analizy lek. Paweł Basiukiewicz stwierdził, że w grupie badanej rzadziej rozpoznawano przetrwałe migotanie przedsionków, niewydolność serca, cukrzycę oraz stwierdzono niższą punktację w skali CHA₂DS₂VASc. Natomiast leczenie przeciwkrzepliwe stosowano podobnie często w grupie badanej jak i grupie kontrolnej (u nieco ponad 80% chorych). Odsetek pacjentów z zasygnalizowanym przez urządzenie AHRE bez rozpoznanego migotania przedsionków w grupie badanej wyniósł 15,4% (93 osoby) i wśród nich antykoagulację wdrożono u 27% (25 osób). Natomiast wspólnym dla grupy badanej i kontrolnej czynnikiem predykcyjnym niezastosowania leczenia przeciwkrzepliwego było przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego;

ponadto w grupie badanej było to niższe BMI a w grupie kontrolnej wywiad krwawienia lub małopłytkowość lub niedokrwistość jako zmienna złożona.

Następnie Doktorant przeprowadza dyskusję, gdzie dobrze i wyczerpująco omawia każdy z analizowanych aspektów uzyskanych wyników w rozprawie doktorskiej. Świadczy to o dobrym przygotowaniu merytorycznym w zakresie prezentowanego tematu rozprawy. Na końcu dyskusji Doktorantka uczciwie i krytycznie przedstawia ograniczenia badania co świadczy o jej dojrzałości naukowej.

Na podstawie uzyskanych wyników lek. Paweł Basiukiewicz sformułował sześć szczegółowych wniosków, które odpowiadają na postawione cele pracy: (1) nie było różnicy pod względem częstości zalecania leczenia przeciwzakrzepowego chorym leczonym w poradni kontroli stymulatorów i chorym wypisywanym z oddziału kardiologicznego; (2) grupa badana i kontrolna różniły się czynnikami ryzyka niezastosowania terapii przeciwzakrzepowej a bardzo silnym, wspólnym dla grupy badanej, kontrolnej oraz subpopulacji z AHRE czynnikiem ryzyka było stosowanie kwasu acetylosalicylowego; (3) obecność AHRE w grupie badanej wpłynęła na postępowanie medyczne - około 1/4 pacjentów z AHRE wykrytym przez urządzenie otrzymała leczenie przeciwzakrzepowe; oraz (4) nie znaleziono czynników warunkujących zastosowanie antykoagulacji w subpopulacji pacjentów z AHRE bez rozpoznanego migotania przedsionków a jedynym czynnikiem korelującym z niezastosowaniem leczenia przeciwkrzepliwego było przyjmowanie przez pacjenta kwasu acetylosalicylowego (podobnie jak w populacjach z migotaniem przedsionków).

Jednocześnie podczas lektury pracy doktorskiej lek. Pawła Basiukiewicza nasunęły mi się następujące uwagi.

- Nie do końca rozumiem, dlaczego w podrozdziale 3.2 pojawiło się zdanie „Porównania rozkładów cech w grupach badanej i kontrolnej dokonywano przy pomocy testu chi kwadrat Pearsona lub testu Fishera.”
- W tabeli 7. w ostatnim wierszu [ASA] w kolumnie [OAC (n=25)] podane są najpewniej błędne wartości liczbowe: [61,8% (42)].
- W tabeli 10. podano wartość ilorazu szans (0,86) dla BMI na każdy 1 kg/m² więcej oraz poniżej opis „Z kolei każda dodana jednostka BMI obniża prawdopodobieństwo niezastosowania leczenia przeciwzakrzepowego w I klasie wskazań o 14%.”. Lepiej byłoby podać iloraz szans na każdy 1 kg/m² mniej – wtedy można napisać jaśniej bez


podwójnego zaprzeczenia, że każda jednostka BMI mniej zwiększa prawdopodobieństwo niezastosowania leczenia przeciwzakrzepowego.

- W pracy, przed celami, brakuje wyraźnie zaznaczonego fragmentu uzasadniającego podjęcie się przez Doktoranta przeprowadzonych badań w zaplanowanym zakresie.
- Rozdział wyniki zdaniem recenzenta można było zdecydowanie lepiej napisać – wyraźnie brakuje tekstu obnoszącego się niektórych tabel jak i odnośników do części tabel i rycin w tekście rozdziału.

Przedstawione powyżej uwagi nie umniejszają dokonań lek. Pawła Basiukiewicza jak i wartości poznawczej przedstawionej rozprawy doktorskiej. Materiał jest oryginalny oraz interesujący zarówno z naukowego jak i praktycznego punktu widzenia. Dlatego też całość rozprawy doktorskiej oceniam pozytywnie.

Podsumowując, w mojej ocenie przedstawiona rozprawa doktorska lek. Pawła Basiukiewicza spełnia warunki określone w art. 13 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.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.). Dlatego wnoszę do Wysockiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lekarza Pawła Basiukiewicza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

30.10.2023r.


Kierownik Kliniki Kardiologii
Instytutu Nauk Medycznych UO
prof. dr hab. n. lek. Marek Gierlotka