



*Skiepski
HJW*

UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Wydział Lekarski
Instytut Chorób Serca
Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej
Dr hab. Robert Zymlński

Wrocław, 12.08.2023

Ocena rozprawy doktorskiej

Lek. med. Paweł Basiukiewicz

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

Promotor:

Dr hab. n. med Robert Kowalik

Promotor pomocniczy:

dr n. med. Janusz Bednarski

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Pracę wykonano w I Katedrze i Klinice Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Pomimo dysponowania licznymi dowodami na skuteczność i zasadność wdrażania terapii przeciwkrzepliwej u chorych z zarejestrowanymi tachyarytmiami przedsionkowymi w codziennej praktyce pojawia się wiele zmiennych, które istotnie wpływają na możliwości zastosowania tej formy leczenia. Co istotne, szybkie rytmy przedsionkowe wykrywane dzięki elektrodą przedsionkowym w implantowanych urządzeniach (AHRE – Atrial High Rate Events) nie wymagają rutynowo antykoagulacji. Jak dobrze wiadomo, epizody szybkich rytmów przedsionkowych traktowane są bardzo często jako dowód na subkliniczne migotanie przedsionków (SCAF – subclinical atrial fibrillation) - nie jest to jednakże tożsame z koniecznością natychmiastowego włączenia leków przeciwkrzepliwych i wymaga weryfikacji przez specjalistę. Optymalizację postępowania w tym obszarze komplikuje dodatkowo fakt, iż dysponujemy obecnie powszechnie akceptowaną ujednoczoną definicją AHRE. Jak podaje Autor, zazwyczaj AHRE rozpoznaje się, gdy epizod trwa min. 5 minut, z częstości sygnałów przedsionkowych 170–220 cykli/min. Jak dotychczas, pomimo stosowania skal takich jak CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED I nie jesteśmy w stanie w pełni obiektywnie fenotypować chorych pod kątem wskazań do terapii przeciwkrzepliwej. Niezależnie od tego, że ryzyko epizodów zakrzepowo-zatorowych związanych z AHRE w porównaniu do ryzyka związanego z migotaniem przedsionków jest niższe, nie można zapomnieć, że fakt rejestracji AHRE zwiększa ryzyko rozwinięcia tej arytmii bez mała 6-krotnie.

Jak pokazuje szereg rejestrów, leczenie przeciwkrzepliwe u chorych z bardzo silnymi wskazaniami jest często modyfikowane z uwagi na pojawienie się powikłań krwotocznych lub konieczność wykonania różnych procedur o wysokim ryzyku krwawień. Dla przykładu w przypadku utrwalonego migotania przedsionków niezależnymi predyktorami konieczności przerwania leczenia mogą być wiek ≥ 80 lat (HR 2.29; 1.60-3.29), choroba wieńcowa (HR 0.32; 0.15-0.71), poważne krwawienie (HR 5.00; 3.49-7.15), niewydolność serca (HR 2.38; 1.26-4.47), proces nowotworowy (HR 5.24; 3.25-8.44) i pogorszenie funkcji nerek (HR 2.70; 1.26-5.75). Bez wątpliwości decyzja o wdrożeniu lub modyfikacji tej formy terapii powinna wynikać z kompleksowej wielomarkerowej strategii pozwalającej na obiektywne monitorowanie, stratyfikację ryzyka oraz ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia.

Stąd też istnieje uzasadniona potrzeba prowadzenia badań w tym obszarze, które mogą wpłynąć na optymalizację strategii postępowania.

W obliczu tych uwarunkowań rozprawa doktorska lek. med. Pawła Basiukiewicza wydaje się ważna i może stanowić istotny wkład w poszerzeniu wiedzy w tym obszarze.

Lek. med. Paweł Basiukiewicz zdefiniował następujące główne cele badawcze:

- Identyfikacja różnic w leczeniu przeciwzakrzepowym pomiędzy pacjentami z tachyarytmią przedsionkową i obecnością urządzenia wszczepialnego do elektroterapii serca, pozostającymi pod opieką poradni kontroli stymulatorów (grupa badana) a populacją pacjentów z migotaniem przedsionków, którzy byli hospitalizowani z dowolnej przyczyny i zostali wypisani z oddziału kardiologicznego (grupa kontrolna).

- Określenie czynników ryzyka braku preskrypcji leczenia przeciwzakrzepowego w grupie badanej i grupie kontrolnej.
- Określenie wpływu wykrycie AHRE u pacjentów w grupie badanej na postępowanie.
- Poszukiwanie czynników warunkujących zastosowanie leczenia przeciwzakrzepowego w podgrupie pacjentów z wykrytym AHRE,

Streszczenie pracy: Ocena leczenia przeciwzakrzepowego z powodu tachyarytmii przedsionkowej w populacji chorych z wszczepialnymi urządzeniami do elektroterapii serca.

Materiał i metodyka:

Analiza dokumentacji medycznej z poradni kontroli stymulatorów 667 pacjentów z tachyarytmią przedsionkową i obecnością CIED oraz dokumentacji medycznej 295 pacjentów hospitalizowanych z dowolnej przyczyny w oddziale kardiologicznym ze współistniejącym migotaniem przedsionków. W badaniu porównywano charakterystykę grup oraz stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego w grupach i w podgrupie z AHRE.

Wyniki:

Ostatecznie grupa badana i kontrolna liczyły odpowiednio 607 i 227 osób. Grupa badana jest starsza (81 lat (74 – 86) vs 77 lat (67 – 82)), $p < 0.001$, charakteryzuje się z rzadszym występowaniem przetrwałego migotania przedsionków (1.3 vs 22%, $p < 0.001$), niewydolnością serca (24,5 % vs 65,6 %, $p < 0.001$), cukrzycą (23,3 % vs 30,5 %, $p = 0.04$) oraz niższą punktacją w skali CHA₂DS₂VASc (4 [3-5] vs 4 [3-6], $p < 0.001$). Antykoagulację zastosowano odpowiednio u 82,6% i 83,3% pacjentów z grupy badanej i kontrolnej ($p = 0,819$). Antagonista witaminy K był stosowany częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (31,7% vs 16,1%, $p < 0,001$). W grupie badanej odsetek pacjentów z zasygnalizowanym przez urządzenie AHRE wynosił 15,4% (93 osoby. W grupie badanej antykoagulację wdrożono u 26,8% (25) pacjentów bez rozpoznanego wcześniej AFib na podstawie AHRE wykrytego przez urządzenie. Subpopulacja z AHRE różniła się od subpopulacji z napadowym migotaniem przedsionków następującymi cechami klinicznymi: w grupie AHRE częściej występowała płeć męska (53,8% vs 40%, $p = 0,018$), oraz niższa punktacja w skali CHA₂DS₂VASc (4 pkt [3 – 4] vs 4 pkt [3 – 5]). Wspólnym dla grupy badanej i kontrolnej czynnikiem predykcyjnym niezastosowania antykoagulacji było przyjmowanie ASA (odpowiednio OR 44,96 (CI 95% 20,87 – 103,11, $p < 0,001$) i OR 5,18 (CI 95% 1,77 – 14,55, $p = 0,015$)), zaś swoistym dla grup czynnikiem predykcyjnym niezastosowania leczenia przeciwkrzepliwego dla grupy badanej było niższe BMI (na każdy 1 kg/m² (OR 0,86 (CI 95% 0,76 - 0,95, $p = 0,005$)) oraz dla grupy kontrolnej złożony punkt końcowy obejmujący wywiad krwawienia, małopłytkowość i niedokrwistość (OR 2,81 (CI 95% 1,1 - 6,89, $p = 0,002$)).

Wnioski:

Na podstawie analizy uzyskanych wyników Autor stwierdził, co następuje:

(1). Nie wykazano różnicy pod względem częstości zalecania leczenia przeciwzakrzepowego z powodu migotania przedsionków między chorymi leczonymi w poradni kontroli stymulatorów

a wypisywanymi z oddziału kardiologicznego. W grupie badanej częściej stosowano antagonistę witaminy K.

(2). Grupa badana i kontrolna różniły się czynnikami ryzyka niezastosowania terapii przeciwzakrzepowej. Wspólnym czynnikiem ryzyka było stosowanie kwasu acetylosalicylowego.

3). Obecność AHRE w grupie badanej wpłynęła na postępowanie medyczne – u około 1/4 pacjentów z AHRE otrzymała decyzją lekarza leczenie przeciwzakrzepowe.

(4). W podgrupie z AHRE nie znaleziono charakterystycznych cech od których zależało zastosowanie terapii przeciwzakrzepowej przez lekarza.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska pt. „Ocena leczenia przeciwzakrzepowego z powodu tachyarytmii przedsionkowej w populacji chorych z wszczepialnymi urządzeniami do elektroterapii serca” ma charakter monografii. Doktorant jak wynika z materiału opracował plan badania, hipotezy badawcze, odpowiadał za rekrutację chorych, prowadzenie obserwacji, analizę i interpretację danych oraz przygotowanie tekstu monografii.

Rozprawa doktorska została przygotowana bardzo starannie, opatrzona spisem treści obejmującym: wstęp zawierający wyczerpujący opis strategii zapobiegania epizodom zakrzepowo-zatorowym w przebiegu migotania przedsionków, oceny ryzyka zakrzepowo-zatorowego i ryzyka powikłań związanych z terapią. Część ta zawiera aktualne dane epidemiologiczne, opis farmakoterapii oraz co godne podkreślenia także inwazyjnych metod leczenia z opisem techniki okluzji uszka lewego przedsionka włącznie. W nawiązaniu do tematu pracy Autor dokładnie i przejrzyście opisuje trudną problematykę AHRE czyli epizodów szybkich rytmów przedsionkowych wykrywanych przez urządzenia z elektrodą przedsionkową. Wartość pracy podnosi zwięzły opis badań w tym obszarze przedstawiony w tabeli nr 4 (populacje AHRE w różnych badaniach klinicznych).

Biorą pod uwagę główny cel pracy tak jasny opis zagadnień istotnie przybliży czytelnikowi obszar badawczy. Należy zauważyć, że skala i zakres opisanych zagadnień potwierdza szeroką wiedzę Doktoranta w tym temacie. Godnym podkreślenia jest opis epidemiologicznego znaczenia badanego problemu co dodatkowo uzasadnia sens przeprowadzonych badań.

Lek. Med. Paweł Basiukiewicz zaprezentował najważniejsze informacje teoretyczne istotne z punktu widzenia pracy oraz wyniki badań na 4 starannie przygotowanych rycinach oraz w 14 przejrzystych tabelach. O dobrym teoretycznym przygotowaniu Autora do przeprowadzenia badania świadczy przemyślany dobór 151 pozycji piśmiennictwa. Ponadto rozprawa zawiera przejrzyste streszczenia w języku polskim i angielskim. Lekturę monografii ułatwia załączony spis stosowanych w tekście skrótów.

Tytuł pracy właściwie odzwierciedla treść rozprawy. Poruszona tematyka oraz sposób jej prezentacji spełniają wymogi oryginalności i wkładu wymaganego od kandydatów do uzyskania stopnia doktora. Wprowadzenie, w sposób przejrzysty poprzez przedstawienie logicznie uszeregowanych istotnych z punktu widzenia projektu wątków stanowi wartościowy element rozprawy, w którym Doktorant merytorycznie, a jednocześnie przystępnie i

interesująco przedstawia dotychczasowy stan wiedzy i uzasadnia podjęcie tematu badawczego.

Oceniając przedstawiony plan pracy, założenia metodologiczne, przeprowadzoną analizę zebranych danych w kontekście ustalonych celów i hipotez badawczych można uznać, że Doktorant prawidłowo przeprowadził cały proces. Wnioski z przeprowadzonych badań zostały przez Doktoranta przedstawione w sposób syntetyczny i jasny. Obserwacja i wyniki zaprezentowane w przedmiotowej pracy są ciekawym uzupełnieniem dotychczasowej wiedzy

Z obowiązku recenzenta, ale także z uwagi na wyjątkowo interesujący obszar badań muszą zwrócić uwagę na kilka elementów, które wymagają wyjaśnienia ze strony Autora. Uwagi te nie wpływają na wartość ogólną wartości pracy - byłyby jednakże znakomitym uzupełnieniem treści manuskryptu.

Jednym z ograniczeń pracy, na co zwrócił uwagę Autor jest niestety brak możliwości przedstawienia uwarunkowań, na podstawie których w opisywanej grupie pacjentów modyfikowano leczenie przeciwkrzepliwe. Były by to bardzo cenne informacje, albowiem badanie prowadzono w populacji znakomicie odzwierciedlanej realny warunki. Pozostałe ograniczenia zostały przez Autora starannie opisane.

Jak wynika z analizy zebranego czynnikiem predykcyjnym niezastosowania antykoagulacji było przyjmowanie ASA materiału wspólnym dla grupy badanej i kontrolnej było przyjmowanie ASA (odpowiednio OR 44,96 (CI 95% 20,87 – 103,11, $p < 0,001$) i OR 5,18 (CI 95% 1,77 – 14,55, $p = 0,015$)). Jak wynika z piśmiennictwa konieczność przewlekłego stosowania pojedynczej lub podwójnej terapii przeciwplatekowej rzeczywiście wpływa na decyzję o wdrożeniu terapii [przeciwkrzepliwej]. Trzeba jednak zauważyć, że w przypadku choroby niedokrwiennej serca, w tym w ostrych zespołach wieńcowych i wynikającej z tego nie bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania leków przeciwkrzepliwych. Wykorzystując np. skalę HAS-BLED HAS, CRUSADE możemy indywidualizować tę formę terapii, niekoniecznie z niej rezygnować.

W badaniu dla grupy badanej i dla grupy kontrolnej zidentyfikowano złożony punkt końcowy obejmujący wywiad krwawienia, małopłytkowość i niedokrwistość (OR 2,81 (CI 95% 1,1 - 6,89, $p = 0,002$). jako predyktory niezastosowania leczenia przeciwkrzepliwego. Czy autor dysponuje danymi jakie były punkty odjęcia dla rozpoznania małopłytkowości i niedokrwistości. Interesujące byłoby także bardziej szczegółowe przedstawienie rodzaju krwawień – czy były to rzeczywiście krwawienia poważne? Jak pokazuje codzienna praktyka nieuzasadnione przerwanie lub podjęcie decyzji o nie wdrażania VKA lub DOAC wynikać może z niewielkich krwawień.

W przedstawionej charakterystyce chorych nie pokazano danych o współistnieniu przewlekłej choroby nerek. Jak wiadomo upośledzenie filtracji kłębuszkowej jest jednym z najpoważniejszych czynników ryzyka występowania krwawień u chorych wymagających antykoagulacji. Dla lepszego zrozumienia i interpretacji wyników pracy zasadnym byłoby przedstawienie takich danych. Zwłaszcza, że w grupie badanej i kontrolnej chorzy z niewydolnością serca i cukrzycą, u których często współistnieje choroba nerek stanowili istotny odsetek (odpowiednio 24,5% i 65,6% oraz 23,3% i 30,5%)

Autor w pracy stosuje kilkakrotnie określenie „ czynniki ryzyka” wpływające na brak preskrypcji leczenia przeciwzakrzepowego w grupie badanej i grupie kontrolnej – wydaje się, że zasadnym byłoby zastosowanie do opisu w/w zjawiska określenia „czynniki wpływające/ modyfikujące terapię przeciwkrzepliwą

Podsumowując, przedstawiona do recenzji rozprawa stanowi oryginalne dokonanie Doktoranta i świadczy o przemyślanym doborze tematyki, dogłębnym opanowaniu wiedzy oraz warsztatu pracy naukowej, wymaganym od kandydata aplikującego o uzyskanie zaszczytnego tytułu doktora nauk medycznych. Poruszona tematyka oraz sposób jej prezentacji spełniają wymogi oryginalności. Rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie poruszonego problemu naukowego. Autor wykazał się ogólną wiedzą teoretyczną oraz umiejętnością prowadzenia pracy naukowej. Uzyskane wyniki bez wątpienia stanowią zauważalny wkład we wzbogacenie obecnego stanu wiedzy na temat leczenia przeciwzakrzepowego . Wyniki tej ciekawej rozprawy niezależnie od satysfakcji Doktoranta wynikającej z przeprowadzenia obserwacji świadczą także o wysokiej pozycji klinicznej , dydaktycznej i naukowej Ośrodka , w którym prowadzono badanie. Mając na uwadze unikalny charakter obserwacji i jak można podejrzewać rzeczywiste zainteresowanie lek. med Pawła Basiukiewicza tą problematyką należy oczekiwać dalszych prac w obszarze.

Tym samym przedmiotowa rozprawa doktorska 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.)” w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższymi nauce (dz.U. z 2018. Poz. 1688).

Mam zaszczyt i wielką przyjemność zwrócić się do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. med. Pawła Basiukiewicza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku

Robert Zymliński

