

Warszawa, dn. 25.03.2024r.

dr hab. n. med. Roman Piotrowski, prof. CMKP

Klinika Kardiologii CMKP

Szpital Grochowski Sp. z o.o.

ul. Grenadierów 51/59

04-073 Warszawa

tel. 22 5152757

e-mail: rpiotrow@op.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Karola Kołakowskiego pt. „Skuteczność i bezpieczeństwo strategii leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z migotaniem i trzepotaniem przedsionków poddawanych kardiowersji elektrycznej lub ablacji z rozpoznaniem skrzepliny w uszku lewego przedsionka pomimo stosowania przewlekłej antykoagulacji”

Promotor: dr hab. n. med. Michał Farkowski

Narodowy Instytut Kardiologii Stefana Kardynała Wyszyńskiego

Państwowy Instytut Badawczy

Sylwetka Doktoranta

Doktorant Karol Kołakowski pracuje jako specjalista-kardiolog w II Klinice Zaburzeń Rytmu Serca Narodowego Instytutu Kardiologii w Warszawie. Pomimo młodego wieku uzyskał już Certyfikat Indywidualny Operatora Elektrofizjologii Sekcji Rytmu Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, a także zdobył już doświadczenie w prowadzeniu badań naukowych oraz tworzeniu publikacji jako autor i współautor. Jest także kierownikiem dwóch projektów statutowych prowadzonych w Narodowym Instytucie Kardiologii. Tak więc, reasumując przedstawiona mi do recenzji praca doktorska jest naturalną konsekwencją działalności Doktoranta i należy tylko mieć nadzieję, że obrana ścieżka rozwoju zarówno naukowego jak i klinicznego będzie przez Doktoranta kontynuowana.

Wprowadzenie do recenzji

Migotanie przedsionków (AF) jest jednym z głównych czynników niedokrwiennego udaru mózgu, a także zwiększa śmiertelność, szczególnie pacjentów z niewydolnością serca oraz pogarsza jakość życia. Zgodnie z prognozami częstość występowania AF stale rośnie. Obecnie szacuje się, że z powodu AF cierpi na świecie ok. 50 mln ludzi. Co więcej prognozuje się, że w ciągu kolejnych dekad liczba osób z rozpoznaniem AF ulegnie co najmniej podwojeniu, a więc ta choroba stanowi i będzie stanowić coraz większy problem w populacji ludzkiej. Dlatego niezwykle ważne jest jej skuteczne leczenie, a także zapobieganie powikłaniom i następstwom AF. Jednym z istotnych następstw AF jest wystąpienie udaru niedokrwiennego, spowodowanego utworzeniem się skrzepliny w uszku lewego przedsionka (LAA), a następnie jej oderwaniem się. Aktualne wytyczne jasno odnoszą się do pacjentów, u których wykryto skrzeplinę w LAA, którzy dotychczas nie byli leczeni przeciwkrzepliwie. Jednakże wciąż zdarzają się sytuacje, gdzie wykrywa się u pacjentów z AF skrzeplinę w LAA pomimo optymalnego leczenia przeciwzakrzepowego. Ponadto wytyczne zalecają indywidualizację terapii, opierając się na dotychczasowej historii leczenia oraz doświadczenia zespołu leczącego. Dotychczas opisywano pojedyncze przypadki lub serie przypadków, które pokazywały, że zmiana leczenia lub jego intensyfikacja może być skuteczną opcją w uzyskaniu rezolucji skrzepliny w LAA. Jednakże brak konsensusu, które podejście powinno być preferowane w takich przypadkach. Jest to o tyle istotne, że zastosowanie optymalnej i skutecznej metody mogłoby poprawić długoterminowe rokowanie u pacjentów z AF.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Karola Kołakowskiego pt. „Skuteczność i bezpieczeństwo strategii leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z migotaniem i trzepotaniem przedsionków poddawanych kardiowersji elektrycznej lub ablacji z rozpoznaniem skrzepliny w uszku lewego przedsionka pomimo stosowania przewlekłej antykoagulacji” dotyczy zatem tematu aktualnego i dotyczącego w istotny sposób aspektu klinicznego. Podjęcie się tego tematu przez Doktoranta uważam za jak najbardziej słuszne i godne uznania, tym bardziej, że Doktorant musiał włożyć wiele wysiłku w celu zgromadzenia danych i ich opracowania.

Omówienie rozprawy

Opis ogólny

Rozprawa doktorska ma układ poprawny, typowy dla rozpraw doktorskich, liczy 78 stron. Zasadniczą rozprawę rozpoczyna **Wstęp** (14 stron). Wprowadzenie do badanego obszaru jest napisane przejrzysto i zrozumiale co pozwala wprowadzić czytelnika do tematu rozprawy

doktorskiej. Na oddzielnej stronie (1 strona) umieszczono główne **Cele pracy** oraz cele szczegółowe. W rozdziale **Metodyka** (8 stron) przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia z badania, metodę zastosowaną do identyfikacji skrzepliny (echokardiografia przezprzelykowa), dane kliniczne, zastosowane leczenie przeciwzakrzepowe oraz zastosowaną analizę statystyczną. Na kolejnych 13 stronach zaprezentowano **Wyniki**, a na kolejnych 7 stronach jest przeprowadzona dyskusja. Zasadniczą część rozprawy kończą jasno sformułowane **Wnioski** (1 strona). Streszczenia w języku polskim i angielskim są napisane w sposób komunikatywny i przejrzysty. Z 79 pozycji **Bibliografii** 68 to prace z ostatniej dekady. **Spis Tabel** (8) i **Spis Rycin** (7) jest przejrzysty i zgodny z tekstem rozprawy. Dołączono również opublikowany artykuł z rozprawy w czasopiśmie „Cardiovascular Drugs and Therapy” o współczynniku Impact Factor 3.947 z roku publikacji rozprawy doktorskiej, czyli w 2021. Ponadto na końcu rozprawy zamieszczono CV Doktoranta.

Szczegółowa ocena merytoryczna

Wstęp

Wstęp do rozprawy doktorskiej jest bardzo dobrze i przejrzysto napisanym wprowadzeniem, które pozwala nawet osobie niezaznajomionej z tematem na zrozumienie tematu rozprawy. Doktorant wyczerpująco opisał holistyczne podejście do leczenia AF, a także do patogenezę powstawania skrzepliny w LAA, jej obrazowanie oraz możliwości farmakologiczne leczenia przeciwkrzepliwego.

Cele pracy

Cele pracy są przedstawione przejrzysto i zrozumiale.

Metodyka

Rozprawa doktorska była retrospektywnym, jednośrodkowym badaniem kohortowym, a więc posiadała typowe dla tego rodzaju opracowań ograniczenia – co zostało wypunktowane w ograniczeniach badania.

Badanie to uzyskało również zgodę Komisji Bioetycznej przy Narodowym Instytucie Kardiologii.

Do analizy włączono pacjentów z AF lub trzepotaniem przedsionków (AFL), którzy:

1. Byli hospitalizowani w celu wykonania kardiowersji elektrycznej lub ablacji arytmii
2. Stosowali doustne leczenie przeciwkrzepliwe zgodnie z obowiązującymi standardami

3. Przed procedurą mieli wykonaną echokardiografię przezprzełykową (TEE) i stwierdzoną skrzeplinę w LAA
4. Mieli mieć wykonaną TEE po ewentualnej zmianie leczenia przeciwkrzepliwego po min. 3 tygodniach

Kryteriami wykluczającymi były:

1. Kwalifikacja do innych zabiegów niż kardiowersja i ablacja
2. Brak skrzepliny w LAA podczas TEE
3. Nieregularne przyjmowanie leków przeciwkrzepliwych lub nieterapeutyczny wskaźnik INR w okresie przed TEE
4. Przeciwwskazania do leczenia lekami z grupy NOAC

TEE była wykonywana przez doświadczonych i certyfikowanych echokardiografistów, co zapewniło odpowiednią jakość badania i interpretację uzyskanych wyników. Poza tym badanie TEE było weryfikowane przez drugiego echokardiografistę, co również wzmacnia wydźwięk uzyskanych wyników.

W celu gradacji wielkości skrzepliny wprowadzono 3 stopnie skrzepliny: (1) mała, miękka skrzeplina lub gęsty sludge, (2) skrzeplina zajmująca mniej niż połowę LAA, (3) skrzeplina zajmująca a więcej niż połowę LAA. Wszystkie stopnie wielkości skrzepliny zostały zaprezentowane w formie odpowiednich rycin.

Dane kliniczne zostały przedstawione w formie przejrzystych i czytelnych tabel. Natomiast w moim mniemaniu z parametrów echokardiograficznych zabrakło prędkości wypływu z LAA, co jak wiadomo z niektórych opracowań, parametr ten może mieć wpływ na tworzenie się skrzepliny i dodanie jego do analizy mogłoby dodać jedną być może istotną zmienną, której wartość również powinna być brana w predykcji skuteczności leczenia przeciwkrzepliwego.

Po uwzględnieniu różnych kombinacji zamiany leczenia przeciwkrzepliwego Doktorant podzielił je na 4 główne grupy:

1. Zamiana na lek o innym mechanizmie działania
2. Zamiana na lek o podobnym mechanizmie działania
3. Wprowadzenie leczenia złożonego:
 - 3a. Dodanie leku przeciwpłytkowego
 - 3b. Zamiana leczenia przeciwkrzepliwego oraz dodanie leku przeciwpłytkowego
 - 3c. Dołączenie drugiego leku przeciwkrzepliwego
4. Brak zmiany w leczeniu

Wyniki

Spośród 8028 badań TEE wyselekcjonowano grupę 161 pacjentów, z których do ostatecznej analizy włączono 129 pacjentów (102 pacjentów z AF i 27 pacjentów z AFL). U 94 pacjentów zastosowano jedną zmianę w leczeniu przeciwkrzepliwym, a u 35 więcej niż jedną (maksymalnie 6). Odsetek skrzeplin w LAA stwierdzonych w TEE przed kardiowersją / ablacją wyniósł 4.97%. Charakterystyka kliniczna została przedstawiona w Tabeli 1. W Tabeli 2 przedstawiono wyjściowe leczenie przeciwkrzepliwie. Pacjenci przyjmowali:

1. VKA – 41.1%, w tym warfarynę – 13.2% i acenokumarol – 27.9%
2. NOAC – 57.4%, w tym rivaroxaban – 38.9%, dabigatran – 14.7%, apixaban – 3.9%
3. LMWH – 1.5%
4. Lek przeciwplatek – 7%, w tym ASA – 3.9% i kłopidogrel – 3.9%

W przypadku ostatniej grupy nie zgadzają się liczby pacjentów oraz przedstawiony odsetek pacjentów, ale jest to prawdopodobnie pomyłka edytorska i nie powinna mieć wpływu na końcowe wyniki i wnioski.

Wykazano, że rezolucję skrzepliny udało się uzyskać u 51.9% pacjentów.

Analiza jednoczynnikowa wykazała, że pole lewego przedsionka oraz liczba podjętych cykli leczenia były ujemnie skorelowane z rozpuszczeniem się skrzepliny. Poza tym wykazano, że prognostykiem sukcesu jest obecność nadciśnienia tętniczego.

Co istotne, wykazano, że wielokrotne próby zmiany terapii przeciwkrzepliwiej nie były powiązane z lepszymi efektami. W analizie wieloczynnikowej wykazano natomiast, że niezależnymi predyktorami niepowodzenia leczenia przeciwkrzepliwego są: pole powierzchni lewego przedsionka oraz liczba cykli leczenia.

Analizując wszystkie cykle leczenia u pacjentów wykazano, że jakakolwiek zmiana w leczeniu przeciwkrzepliwym 3-krotnie zwiększa szansę na rozpuszczenie się skrzepliny w porównaniu z podtrzymaniem dotychczasowego leczenia, a żadna z poszczególnych strategii nie okazała się istotnie skuteczniejsza od drugiej. Ponadto analiza tylko pierwszego cyklu leczenia wykazała podobną skuteczność z zaznaczonym trendem wyższej skuteczności w przypadku dodania leku przeciwplatekowego. U pacjentów, u których nie modyfikowano leczenia przeciwkrzepliwego nie udało się w żadnym przypadku uzyskać rezolucji skrzepliny. Co istotne zastosowanie różnych strategii leczenia przeciwkrzepliwego charakteryzowało się niskim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.

Tak więc wyniki tej rozprawy dostarczyły istotnych informacji, które powinny być w przyszłości wykorzystywane w codziennej praktyce klinicznej.

Dyskusja

Doktorant przeprowadził dogłębną i merytoryczną dyskusję dotyczącą każdego z wyników analizy bez zbędnych dygresji, dodatkowo dołączając rozważania na temat możliwych przyczyn niepowodzenia terapii co ma niewątpliwy walor dyskusji akademickiej.

Również ograniczenia badania zostały poddane krytycznej analizie.

Wnioski

Wnioski obejmują syntetyczne podsumowanie uzyskanych wyników oraz są oparte na wykonanych analizach i odpowiadają na wyznaczone cele badania.

Stwierdzono, że:

1. „Jakakolwiek zmiana w terapii przeciwkrzepliwej przekłada się na 3-krotnie większą szansę na rozpuszczenie opornej na leczenie skrzepliny w LAA.”
2. „Żadna pojedyncza strategia postępowania nie wydaje się skuteczniejsza od innych w rezolucji skrzepliny.”
3. „Ogólna skuteczność rozpuszczenia opornej skrzepliny w LAA w całej badanej grupie wyniosła 51.9% i była porównywalna do innych dostępnych prac, wśród których analizowano zarówno pacjentów dotychczas leczonych OAC zgodnie ze standardami jak również pacjentów wyjściowo bez OAC.”
4. „Większe pole lewego przedsionka oraz wielokrotne (>3) zmiany leczenia przeciwkrzepliwego negatywnie korelują ze skutecznym rozpuszczeniem skrzepliny w LAA.”
5. Zastosowane w badaniu strategie leczenia były bezpieczne, raportowano jedynie pojedyncze przypadki działań niepożądanych.”

Piśmiennictwo

Dobór piśmiennictwa jest dobry i świadczy o dobrej znajomości literatury w temacie, którego dotyczy rozprawa doktorska, jak również umiejętności jej wykorzystania.

Uwagi dodatkowe

Praca przygotowana jest bardzo starannie pod względem edycyjnym.

Pytania i uwagi do Doktoranta

1. Czy obecność sludge'u była weryfikowana kontrastem echokardiograficznym?

2. Jakie były losy pacjenta w przypadku dalszego utrzymywania się skrzepliny? Czy pacjenci byli kierowani np. do zabiegu usunięcia uszka lewego przedsionka?
3. Czy w przypadku pacjentów, u których nie rozpuściła się skrzeplina w LAA pojawiły się jakieś powikłania np. udar niedokrwienny mózgu?

Wnioski końcowe

Rozprawę doktorską lek. Karola Kołakowskiego oceniam pozytywnie. Doktorant wykazał się dobrym przygotowaniem merytorycznym do planowania badań naukowych, analizy wyników oraz wnioskowania na ich podstawie. Uzyskane wyniki mają istotne znaczenie praktyczne dla klinicystów i powinny stanowić drogowskaz przy podejmowaniu dalszych decyzji terapeutycznych przez lekarzy w codziennej praktyce klinicznej.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. Karola Kołakowskiego 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 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm.).

Dlatego zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Kardiologii w Warszawie o dopuszczenie lek. Karola Kołakowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, ze względu na fakt, iż wyniki przedstawionej mi do recenzji rozprawy doktorskiej zostały opublikowane w czasopiśmie o współczynniku Impact Factor 3.947 oraz ich istotne walory kliniczne, wnoszę o wyróżnienie pracy.

Z wyrazami szacunku

dr hab. n. med. Roman Piotrowski, prof. CMKP

dr hab. n. med. Roman Piotrowski
~~Specjalista w kardiologii~~
nr WZ 2405p/2

