

Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. med. 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”.

Migotanie przedsionków (AF) stanowi jedną z ważniejszych epidemii w kardiologii. Stwarza wiele zagrożeń dla pacjentów, wśród których chyba najpoważniejsze są powikłania zakrzepowo-zatorowe, głównie udar mózgu. Nowoczesne metody monitorowania rytmu serca zwiększają szansę wczesnego rozpoznawania AF, co umożliwia wczesne wdrożenie leczenia przeciwkrzepliwego, coraz częściej z zastosowaniem leków nie będących antagonistami witaminy K (NOAC). Leczenie to, mimo wysokiej skuteczności, nie daje jednak 100% zabezpieczenia przed udarem mózgu. Skrzeplina zdecydowanie najczęściej sytuje się w uszku lewego przedsionka (LAA). Dlatego u chorych przewidzianych do zabiegów takich jak kardiowersja lub ablacja AF często potrzebna jest weryfikacja badaniem obrazowym (najczęściej echokardiografią przezprzełykową – TEE) obecności skrzepliny w uszku. Niestety, mimo leczenia przeciwkrzepliwego można stwierdzić jej obecność. Powstaje wówczas poważny problem kliniczny w jaki sposób wyeliminować skrzeplinę, m. in. dlatego że pacjent wymaga wykonania zabiegu, który może ją uruchomić. Problem ten poddawano badaniom w różnych ośrodkach na świecie, jednak jak dotąd nie zaproponowano naprawdę słusznego postępowania. Dlatego uważam, że podjęcie tej tematyki przez Doktoranta było niezwykle ważne.

Przeprowadzono badanie jednośrodkowe, retrospektywne. Zasadniczym celem pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych w praktyce klinicznej strategii leczenia przeciwkrzepliwego pacjentów z AF lub trzepotaniem przedsionków

(AFI), u których planowano wykonanie ablacji lub kardiowersji elektrycznej, a przeszkodą okazała się obecność skrzepliny w LAA pomimo przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego.

Do celów szczegółowych zaliczono:

- 1/ ocenę porównawczą efektywności różnych strategii leczenia przeciwkrzepliwego w badanej populacji;
- 2/ poszukiwanie czynników umożliwiających przewidywanie skuteczności lub jej braku dla różnych opcji leczenia przeciwkrzepliwego;
- 3/ ocenę bezpieczeństwa stosowania różnych strategii leczenia przeciwkrzepliwego w takiej populacji.

Recenzowana rozprawa zawarta jest na 77 stronach, ma dość typowy układ, 8 tabel i 7 rycin.

Wstęp do pracy obejmuje 14 stron i omówiono w nim podstawowe zagadnienia związane z zagrożeniem jakie stwarza migotanie przedsionków. Najwięcej uwagi w tym rozdziale Doktorant skupił na zasadach postępowania terapeutycznego u chorych z AF, opierając się w głównej mierze na wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Omówiono zasadę ABC holistycznego podejścia do chorego, rozterki decyzyjne przy wyborze kontroli rytmu lub kontroli częstości, koncentrując się na coraz częściej podejmowanym wczesnym leczeniu zabiegowym. Szczególną uwagę poświęcono powikłaniom zakrzepowo-zatorowym i ich prewencji. Interesujący jest podrozdział dotyczący skrzepliny w LAA, gdyż dobrze wprowadza do tematu rozprawy doktorskiej i uzasadnia podjęcie badań w tym zakresie.

Wykaz piśmiennictwa zawiera 79 pozycji i obejmują one różne okresy badań nad tą tematyką. Warto podkreślić, że aż 27 z nich opublikowano w latach 2020-2023.

Kryteria włączenia do badania były bardzo precyzyjnie określone i uwzględniały: rozpoznanie AF lub AFI, planowane wykonanie kardiowersji lub ablacji AF, stosowaną zgodnie z wytycznymi antykoagulację, stwierdzenie w TEE skrzepliny w

uszkzu, powtórne TEE w trakcie zmienionej antykoagulacji. Konieczna była obecność wszystkich wymienionych. Załączono również listę kryteriów wykluczenia.

Oceniano skuteczność różnych opcji terapeutycznych stosowanych dla wyeliminowania skrzepliny i były to:

- 1 – zamiana na lek o innym mechanizmie działania (VKA→NOAC, NOAC-VKA, NOAC→LMWH),
- 2 – zamiana na lek o podobnym mechanizmie działania (VKA→VKA, NOAC→NOAC) ,
- 3 – wprowadzenie leczenia złożonego poprzez:
 - 3a - dodanie leku przeciwplatekowego (np. NOAC→NOAC + kłopidogrel),
 - 3b – zamianę leku przeciwkrzepliwego oraz dodanie leku przeciwplatekowego (np. VKA→NOAC + kłopidogrel),
 - 3c – dołączenie drugiego leku przeciwkrzepliwego (np. VKA → VKA + LMWH),
- 4 - brak zmiany w leczeniu (utrzymanie dotychczasowej terapii).

Badanie TEE dla rozpoznania skrzepliny i jej charakterystyki miało miejsce w pracowniach z przyznaną akredytacją najwyższej klasy.

Uzyskano bardzo ważne informacje. Na podstawie wyników 8028 badań TEE, wyselekcjonowano 129 pacjentów, którzy w ramach przygotowania do kardiowersji lub ablacji poddani byli 181 cyklom leczenia przeciwkrzepliwego. Dla celów tej pracy przyjęto, że każdy cykl będzie interpretowany jako niezależny przypadek. Rozpuszczenie skrzepliny w LAA stwierdzono w 51,9% tych przypadków. Analiza statystyczna wykazała, że niezależnymi predyktorami braku takiego efektu były większe pole lewego przedsionka oraz większa liczba cykli leczenia. Co ważne, żadna poszczególna strategia zmiany leczenia nie gwarantowała większej szansy na sukces, ale wprowadzenie jakiegokolwiek zmiany w leczeniu istotnie ją zwiększało. Poważne zdarzenia niepożądane były rzadkie.

Doktorant zredagował bardzo dojrzały rozdział „dyskusja”. Zawarte w nim treści potwierdzają, że Autor bardzo biegle porusza się w przedmiocie badania.

Prowadząc omówienie swoich wyników odniósł się do kilku ważnych zagadnień jak: skala problemu, skuteczność rozpuszczania skrzepliny w LAA oraz różne przyczyny niepowodzenia.

Dr Kołakowski bardzo słusznie zwraca nam uwagę na ograniczenia rozprawy, która „jest wynikiem badania retrospektywnego z wszystkimi wadami tej metodyki”.

Pracę wieńczy 5 wniosków, które są rzetelną odpowiedzią na postawione wstępnie cele pracy.

Recenzowaną rozprawę doktorską przeczytałam z dużym zainteresowaniem, acz mówiąc szczerze, to śledząc dość wnikliwie piśmiennictwo poświęcone AF zapoznałam się z publikacją na ten temat na łamach Cardiovascular Drugs Therapy, Jak zwykle, przy ocenie rozprawy doktorskiej pojawiają się pewne wątpliwości i zapytania, które przedstawiam poniżej:

- Nie znalazłam informacji, czy częściej problem skrzepliny w LAA występował u pacjentów przewidzianych do kardiowersji czy też ablacji. W piśmiennictwie można znaleźć dane wskazujące, że dotyczy to kardiowersji.
- Nie znalazłam też informacji, czy skuteczność leczenia była większa u pacjentów z AF czy też z AFi.
- Brakuje mi podsumowania uwzględniającego implikacje praktyczne wynikające z badania.
- Szkoda, że nie znamy dalszych losów ujętych w pracy pacjentów. Jakie były dalsze decyzje? Czy mimo skrzepliny w LAA wykonano zaplanowany zabieg? Czy pacjentów kwalifikowano do zamknięcia LAA, co przecież wykonuje się w wyselekcjonowanych przypadkach, szczególnie przy zastosowaniu neuroprotekcji. Ten ostatni temat nie został poruszony w dyskusji.

W podsumowaniu pragnę stwierdzić, że bardzo pozytywnie oceniam recenzowaną rozprawę doktorską. Analizę przeprowadzono w znaczącej, także w skali światowej, populacji pacjentów z AF ze skrzepliną w uszku lewego przedsionka

pomimo leczenia przeciwkrzepliwego. Uzyskano niezwykle ważne dla codziennej praktyki kardiologicznej wyniki upoważniające do stwierdzenia, że u pacjentów z takim problemem klinicznym każda zmiana leczenia jest skuteczniejsza niż celowe niezmiennianie leczenia, ale żadna nie wydaje się bardziej skuteczna niż inne.

Zwracam się więc do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Kardiologii im. Stefana kardynała Wyszyńskiego o dopuszczenie lek. med. Karola Kołakowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Uwzględniając bardzo pozytywną ocenę rozprawy oraz publikację wyników tych badań w czasopiśmie posiadającym Impact Factor proponuję jej wyróżnienie.

Publikacja:

Karol Kołakowski, Michał M. Farkowski, Mariusz Pytkowski, Piotr Gardziejczyk, Ilona Kowalik, Rafał Dąbrowski, Bohdan Firek, Krzysztof Jaworski, Anna Klisiewicz, Aleksander Maciąg. The Comparative Effectiveness and Safety of Different Anticoagulation Strategies for Treatment of Left Atrial Appendage Thrombus in the Setting of Chronic Anticoagulation for Atrial Fibrillation or Flutter. *Cardiovascular Drugs Therapy* 2023; 37:159–168

Prof. dr hab. Maria Trusz-Gluza

