



Warszawa, 02.04.2024

## Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lek. Karola Kołakowskiego

***„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 M. Farkowski

Narodowy Instytut Kardiologii

Przedstawiona 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” ocenia skuteczność i bezpieczeństwo stosowanych w praktyce klinicznej strategii leczenia przeciwkrzepliwego pacjentów z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków kierowanych do ablacji lub kardiowersji elektrycznej, u których pomimo przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego, w przezprzetykowym badaniu echokardiograficznym stwierdzono skrzeplinę w uszku lewego przedsionka.

Temat podjęty przez Doktoranta jest jak najbardziej aktualny, jako że wciąż nie ma odpowiednio silnych badań prospektywnie oceniających występowanie punktów końcowych w celu określenia najlepszej strategii leczenia przeciwkrzepliwego w przypadku stwierdzenia skrzepliny w uszku lewego przedsionka.

### Omówienie rozprawy

#### Opis ogólny

Zasadniczą część rozprawy doktorskiej liczy 78 stron.

Pierwszą częścią pracy jest **Wstęp** (14 str.), następnie Doktorant przedstawia precyzyjnie **Cele pracy**. Na kolejnych 7 stronach przedstawiono **Materiał i Metody**, a dalej zastosowane metody **Analizy statystycznej** (1 str.). **Wyniki** zaprezentowano w sposób syntetyczny i przejrzysty na 13 stronach, w formie opisu i tabel. **Dyskusja** to 7 stron zwięzłego i precyzyjnego tekstu, spójnego z prezentacją wyników. Następnie Doktorant prezentuje **Wnioski** (1 str.) oraz **Streszczenie** (7 str.) w języku polskim i angielskim, przedstawione w sposób przejrzysty, zrozumiały i uporządkowany. **Wykaz tabel i rycin**

(2 str.) jest kompletny i uporządkowany. Starannie opracowane i właściwie cytowane **Piśmiennictwo** obejmuje 79 pozycji. W kolejnej części dysertacji załączono opublikowaną w wysoko indeksowanym czasopiśmie pracę, prezentującą wyniki przeprowadzonej przez Doktoranta analizy, co dowodzi jej wysokiej wartości merytorycznej. Na zakończenie, co cenne, Doktorant przedstawił własną sylwetkę. **Rozprawa przygotowana jest przejrzysto, napisana poprawnym i komunikatywnym językiem.**

### **Ocena merytoryczna**

#### **Wstęp**

We wstępie Doktorant jasno i zwięźle przedstawia problem kliniczny oraz istniejący stan wiedzy w temacie rozprawy. W sposób syntetyczny prezentuje ogólnie temat migotania przedsionków oraz przedstawia aktualne zalecenia dotyczące wyboru strategii leczenia tej arytmii. W dalszej części przedstawia najczęstsze powikłania arytmii jakim są incydenty zakrzepowo-zatorowe oraz wykorzystanie echokardiografii przezprętykowej w rozpoznawaniu skrzeplin w uszku lewego przedsionka przed zabiegiem ablacji bądź kardiowersji migotania przedsionków. Jak słusznie zauważa Doktorant, wciąż niewiele jest doniesień w literaturze na temat postępowania leczniczego u pacjentów z wytworzoną skrzepliną pomimo stosowania przewlekłej antykoagulacji, co stanowi istotny problem kliniczny, jako że w takiej sytuacji zabiegi kardiowersji elektrycznej czy też ablacji są odraczane, bądź pacjenci są z nich trwale dyskwalifikowani. Z własnej praktyki mogę potwierdzić, że skala problemu dotyczącego leczenia odpornej na antykoagulację skrzepliny jest niezmiernie duża, a jako lekarze sięgamy nierzadko po niestandardowe metody, opierając się zazwyczaj w obliczu braku jednoznacznych zaleceń, na indywidualizowaniu terapii w oparciu o dotychczasową historię leczenia danego pacjenta oraz własne doświadczenie.

#### **Cele pracy**

Postawione cele badawcze zostały sformułowane prawidłowo.

#### **Materiał i metody**

Ten rozdział został przedstawiony czytelnie i wyczerpująco. Metodykę dobrano do założonych celów prawidłowo. Kryteria kwalifikacji oraz wykluczenia z badania zostały jasno sprecyzowane. Bardzo trafne i cenne było wykluczenie z badania pacjentów deklarujących nieregularne stosowanie leczenia przeciwkrzepliowego lub dysponujących udokumentowanymi nieterapeutycznymi wartościami wskaźnika INR w okresie przed wykonaniem badania echokardiograficznego przezprętykowego. Odpowiednio w mojej ocenie sformułowano grupy stosowanego leczenia przeciwkrzepliowego w przypadku stwierdzenia skrzepliny, co nie było proste z uwagi na bardzo dużą różnorodność stosowanych metod. Czytelnie przedstawiono założenia analiz statystycznych.

#### **Wyniki**

W tej części przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy retrospektywnej. Przeanalizowano łącznie dane 8028 pacjentów, u których wykonywano badanie echokardiograficzne przezprętykowe w latach 2014-2019 i ostatecznie do pracy wyselekcjonowano grupę 161 pacjentów, którzy spełniali kryteria włączenia do badania. Proces selekcji do badania został przejrzysto zaprezentowany na załączonej rycinie. Zaprezentowano wszystkie rezultaty pracy, umieszczając obok komentarzy tekstowych również tabele. Doktorant zaprezentował uzyskane wyniki w sposób przejrzysty i systematyczny, wykonał to z dużą dojrzałością i zdolnością prezentacji swoich badań. Wyniki są przedstawione w logicznym porządku. Załączone tabele pozwalają niezależnie spojrzeć na opisane wyniki.

Przeprowadzona przez Doktoranta analiza wykazała, że jakakolwiek zmiana w terapii przeciwkrzepliwej przekłada się na 3-krotnie większą szansę na rozpuszczenie odpornej na leczenie skrzepliny w uszku lewego przedsionka, a jednocześnie żadna pojedyncza strategia postępowania nie wydaje się skuteczniejsza od innych w rezolucji skrzepliny. Ogólna skuteczność rozpuszczenia skrzepliny w uszku lewego przedsionka wyniosła w całej badanej grupie 51,9%, była porównywalna do innych dostępnych prac, jak również jest zgodna z danymi z naszej codziennej praktyki klinicznej. Uzyskane wyniki dostarczają nam cennej wskazówki polegającej na konieczności zamiany stosowanego wcześniej leczenia przeciwkrzepliwego na inną strategię leczenia, zamiast eskalacji dotychczas stosowanej terapii.

Na uwagę w mojej ocenie zasługuje fakt, że Doktorant w swojej analizie nie zatrzymał się jedynie na ocenie pojedynczego epizodu próby rozpuszczenia skrzepliny, ale analizował wszystkie kolejne hospitalizacje z tym związane. Takie podejście pozwoliło wykazać wyraźnie, że wielokrotne (>3) zmiany leczenia przeciwkrzepliwego negatywnie korelują ze skutecznym rozpuszczeniem skrzepliny w uszku lewego przedsionka.

### **Dyskusja**

Dyskusja obejmuje całokształt problemu i podsumowuje jasno i klarownie uzyskane wyniki. Interpretacja uzyskanych wyników zawiera odpowiednie odniesienia do piśmiennictwa. Jest dowodem na szeroką wiedzę Doktoranta w obszarze tematycznym rozprawy.

Trafnie zidentyfikowano **ograniczenia** pracy, do których należy na pewno jej retrospektywny charakter jak również brak oceny wpływu interakcji lekowych na uzyskane wyniki, na co sam Doktorant zwraca uwagę w dyskusji.

### **Wnioski**

Wnioski zostały sformułowane precyzyjnie. W pełni odpowiadają postawionym celom oraz mają pełne oparcie w otrzymanych wynikach.

### **Pytania i uwagi**

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską lek. Karola Kołakowskiego nasuwają mi się następujące pytania, wynikające głównie z zainteresowania podjętym tematem:

1. Bardzo proszę o wyjaśnienie, czy grupa pacjentów ze stwierdzeniem ewidentnego „sludge”, ale bez rozpoznania skrzepliny, (połączona w analizie z grupą pacjentów ze stwierdzeniem małej, miękkiej skrzepliny), po wykonanej procedurze kardiowersji/ablacji (jak zaznaczył Doktorant „sludge” nie stanowił przeciwwskazania do tych procedur) została poddana ewentualnej zmianie leczenia z następową kontrolą w badaniu echokardiograficznym?
2. Kontynuując powyższy wątek: Czego dotyczą dane „Skrzeplina wielkość 1 - 67 (51,9%)” Czy obecności tylko małej skrzepliny, czy też obecności „sludge”?
3. W mojej ocenie wyszczególniona powyżej grupa pacjentów ze stwierdzeniem ewidentnego „sludge”, ale bez cech formowania się skrzepliny i poddana planowemu zabiegowi kardiowersji/ablacji byłaby bardzo cenna w kontekście obserwacji wystąpienia ewentualnych powikłań odległych. Niezwykle cenna byłaby informacja dotycząca odległego okresu follow-up u takich pacjentów, jako że strategia postępowania z tą grupą jest wciąż niejasna i zależy od praktyk danego ośrodka.

4. W jakim okresie oceniano wystąpienie powikłań odległych opisanych w rozdziale 4.6.? Czy był to okres hospitalizacji związany z przeprowadzanymi badaniami w tym kontrolnymi badaniami echokardiograficznymi? Czy Doktorant wykonywał ocenę odległą pacjentów, np. telefoniczną po dłuższym okresie follow-up'u?

Z obowiązku Recenzenta zwracam również uwagę na drobne uchybienia, które z uwagi na brak ich wpływu na wartość pracy nie wymagają wyjaśnień i odpowiedzi Doktoranta:

- w wykazie skrótów stosowanych w pracy doktorant raz używa rozwinięcia skrótu zarówno w języku angielskim i jego odpowiednika w języku polskim, a niejednokrotnie jedynie rozwinięcia angielskiego; powinno być to ujednoczone;
- bardziej odpowiednie moim zdaniem rozwinięcie skrótu NOAK to doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K, aktualnie raczej nie powinno się ich określać jako „nowe antykoagulanty”;
- spotykane błędy edycyjne, takie jak chociażby: „*eskalacja leczenia VKA z docelowym (np. 3-3,5)*”. Jak rozumiem, chodzi tutaj o docelowy INR.

#### **Wnioski końcowe**

**Rozprawę doktorską lek. Karola Kołakowskiego oceniam pozytywnie.** Doktorant wykazał się dużą wiedzą oraz znajomością zasad planowania i prowadzenia badań naukowych, a otrzymane wyniki mają znaczącą wartość kliniczną w kontekście wyboru strategii leczenia przeciwkrzepliwego u pacjenta z migotaniem przedsionków, u którego stwierdzamy obecność skrzepliny w uszku lewego przedsionka i planujemy dalsze zabiegi terapeutyczne. Na szczególną uwagę zasługuje fakt opublikowania znacznej części wyników przeprowadzonej analizy w postaci wysoko punktowanej pracy.

**Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa lek. Karola Kołakowskiego spełnia warunki stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych. Niniejszym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Kardiologii wniosek o dopuszczenie lek. Karola Kołakowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

*dr hab. n. med. i n. o zdr. Beata Uziębło-Życzkowska*

4150790  
dr hab. n. med. Beata  
Uziębło-Życzkowska  
specjalista chorób  
wewnętrznych  
KARDIOLOG