KLINIKA
KARDIOLOGII
Uniwersytet Medyczny
Ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A

CARDIOLOGY DEPT.

Medical University
M. Sklodowska-Curie str.24A

Tel.(+48 85) 831 86 56
Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Bożena Sobkowicz

Białystok, 23.01.2022r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Aleksandry Lenart-Migdalskiej pt: „Analiza efektu przeciwkrzepliwego u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków w trakcie doustnej antykoagulacji"

Migotanie przedsionków jest bardzo ważnym problemem klinicznym. W związku ze starzeniem się społeczeństwa coraz więcej osób zapada na tę chorobę, co wiąże się z ryzykiem udaru niedokrwiennego mózgu, zatoru obwodowego, a także zwiększa ryzyko wystąpienia niewydolności serca. Znacząca większość tych chorych wymaga leczenia przeciwkrzepliwego. Lekami z wyboru są doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K (NOAC). Autorzy wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z roku 2019 wskazują je jako leki pierwszego rzutu, są one bowiem co najmniej tak samo skuteczne jak warfaryna, ale o wiele bezpieczniejsze. Nieco większa liczbę krwawień z przewodu pokarmowego rekompensuje z nawiązką mniejsza liczba krwawień wewnątrzczaszkowych. Leki z grupy NOAC są niewątpliwie jednym z największych osiągnieć medycyny ostatnich dziesięcioleci, dając pacjentom i lekarzom skuteczną i prostą terapię zapobiegającą groźnym powikłaniom zakrzepowo-zatorowym.

Dlatego też szczegółowa analiza efektu przeciwkrzepliwego u pacjentów z migotaniem przedsionków w trakcie doustnej antykoagulacji przy pomocy poszczególnych leków z grupy NOAC jest szczególnie cenna i ciekawa. Temat pracy lek. Aleksandry Lenart-Migdalskiej oceniam jako bardzo aktualny i mający ważne znaczenie kliniczne. Myślę, że niewielu lekarzy, w tym kardiologów, zastanawiało się nad tym zagadnieniem głębiej.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska jest oparta o monotematyczny cykl trzech prac oryginalnych, artykułów opublikowanych w międzynarodowych czasopismach

naukowych indeksowanych w bazie PubMed oraz dwóch znajdujących się na liście Journal Citation Reports. Łączna wartość wskaźnika IF dla cyklu prac wynosi 4,778, zaś łączna liczba punktów MNiSW 160.

Doktorantka jest pierwszą Autorką we wszystkich 3 publikacjach, a dołączone do rozprawy oświadczenia Współautorów wskazują na znaczący indywidualny wkład Doktorantki w opracowanie koncepcji badań, zbieranie materiału, analizę i interpretację danych oraz przygotowanie tekstu manuskryptów.

Rozprawa zawiera spis treści, notę informacyjną, wykaz stosowanych skrótów, wstęp, opis celów pracy, opis materiałów i metod, wykaz oraz opis publikacji stanowiących rozprawę doktorską, wnioski i implikacje kliniczne badania, streszczenia w języku polskim i angielskim, bibliografię oraz załączniki, w skład których wchodzą oryginalne artykuły, opinia Komisji Bioetycznej oraz oświadczenia Współautorów. Rozprawa obejmuje 85 stron. Całość została zredagowana bardzo przejrzyście i starannie.

Tytuł pracy właściwie odzwierciedla treść rozprawy. We **wstępie** Doktorantka w zwięzły sposób przedstawia najważniejsze z punktu widzenia jej rozprawy doktorskiej mechanizmy działania przeciwkrzepliwego poszczególnych leków z grupy NOAC oraz ich wpływ na płytki krwi i śródbłonek. Ten fragment rozprawy świadczy o dobrej znajomości tematu przez Doktorantkę, która trafnie identyfikuje luki w aktualnym stanie wiedzy, uzasadniając podjęcie tematu badawczego.

Bibliografia, w liczbie 56 pozycji, jest aktualna, starannie dobrana i odnosi się bezpośrednio do poruszanej w rozprawie problematyki. Jej rozszerzeniem jest piśmiennictwo cytowane w poszczególnych publikacjach składających się na cykl prac.

Założenia i cele pracy zostały sformułowane jednoznacznie. Głównym celem badania była ocena, czy u chorych z migotaniem przedsionków w trakcie leczenia przeciwkrzepliwego występują podwyższone poziomy mikrocząsteczek pochodzenia płytkowego i śródbłonkowego.

Szczegółowe cele pracy obejmowały: porównanie poziomów mikrocząsteczek za pomocą badania cytometrycznego w różnych odstępach czasowych w zależności od stosowanego leku przeciwkrzepliwego, porównanie rozmaitych parametrów hemostazy oraz parametrów funkcji nerek i wątroby, a także określenie związku między poziomem poszczególnych mikrocząsteczek a stężeniem leku we krwi u pacjentów zażywających dabigatran bądź rywaroksaban.

Kolejnym celem było określenie rokowniczego znaczenia analizowanych parametrów w ocenie występowania poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych takich jak: udar mózgu, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, istotne krwawienie, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Dodatkowo Doktorantka założyła sobie, że przeprowadzi szczegółową ocenę echokardiograficzną, mianowicie badała odkształcenie podłużne lewego przedsionka i jego determinantów u pacjentów z różnymi typami migotania przedsionków. Pragnę podkreślić, że ocena echokardiograficzna została przeprowadzona pod okiem Promotora Pani Prof. Marii Olszowskiej - krajowego eksperta oraz autorytetu w dziedzinie echokardiografii.

Badaniami objęto 105 pacjentów z migotaniem przedsionków w trakcie terapii przeciwzakrzepowej hospitalizowanych w Oddziale Klinicznym Chorób Serca i Naczyń z Pododdziałem Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II w okresie od 2015r. do 2017r.

Metodyka została szczegółowo przedstawiona w poszczególnych publikacjach. **Metody statystyczne** zostały dobrane prawidłowo.

Pierwsza praca wchodząca w skład rozprawy doktorskiej to:
Lenart-Migdalska A., Drabik L., Kaźnica-Wiatr M., Tomkiewicz-Pająk L., Podolec P., Olszowska M.: Flow Cytometric Assessment of Endothelial and Platelet Microparticles in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Dabigatran. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2020;26:1076029620972467; doi: 10.1177/1076029620972467; (IF = 2,389; MNiSW = 70 punktów).

Jest to praca oryginalna, której celem była ocena poziomu mikrocząstek pochodzenia płytkowego (PMP) i pochodzenia śródbłonkowego (EMP) u pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych przeciwkrzepliwie dabigatranem.
Do badania włączono 39 pacjentów z migotaniem przedsionków. Stężenie dabigatranu w osoczu korelowało ujemnie ze zmianą ilości mikrocząsteczek pochodzenia płytkowego (PMP, CD42b) po podaniu dabigatranu. W modelu wieloczynnikowym niezależnymi predyktorami ΔCD42b były: szczytowe stężenie dabigatranu w osoczu, choroba wieńcowa oraz choroba tętnic obwodowych. Publikację przygotowano na podstawie 44 pozycji literatury. Wśród nich zacytowana została trzecia praca wchodząca w skład rozprawy doktorskiej. Przegląd literatury w omawianej pracy jest niezwykle interesujący. W publikacji podkreślono, że liczba mikrocząsteczek pochodzenia śródbłonkowego (EMP, CD144) nie

zwiększyła się po podaniu dabigatranu. W rozdziale pt: „Wnioski i implikacje kliniczne badania" Autorka napisała, że mechanizm działania dabigatranu na płytki krwi, zwłaszcza w mniejszych stężeniach leku, może potencjalnie prowadzić do paradoksalnej zakrzepicy u pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych dabigatranem. Warto podkreślić, że jest to tylko potencjalny efekt, ponieważ w czasie 12-miesięcznej obserwacji Doktorantka nie stwierdziła w badanej grupie żadnego przypadku udaru niedokrwiennego ani zatoru systemowego.

Druga praca wchodząca w skład cyklu to:

Lenart-Migdalska A., Drabik L., Kaźnica-Wiatr M., Tomkiewicz-Pająk L., Podolec P., Olszowska M.: Increased Levels of Platelets and Endothelial-Derived Microparticles in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation During Rivaroxaban Therapy; Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2021; 27:10760296211019465; doi: 10.1177/10760296211019465; (IF = 2,389; MNiSW = 70 punktów).

Celem badania była ocena zmian poziomu mikrocząstek zarówno pochodzenia płytkowego (PMP, CD42b), jak i śródbłonkowego (EMP, CD144) w trakcie leczenia przeciwzakrzepowego rywaroksabanem u pacjentów z migotaniem przedsionków. Po podaniu rywaroksabanu wzrosły zarówno poziomy mikrocząsteczek pochodzenia płytkowego (PMP) jak i poziomy mikrocząsteczek pochodzenia śródbłonkowego (EMP).

Przegląd literatury przeprowadzono posługując się 53 pozycjami literatury, cytując pierwszą pracę rozprawy doktorskiej. Według potwierdzonych danych w analizie wieloczynnikowej regresji terapia statyną była niezależnym czynnikiem zmiany po zażyciu rywaroksabanu ilości PMP, jak również ilości EMP. Szczegółowa analiza wpływu tak powszechnie stosowanych statyn ma wg mnie istotne znaczenie kliniczne.

Warto wspomnieć, że w czasie 12-miesięcznej obserwacji Doktorantka nie stwierdziła w badanej grupie żadnego przypadku udaru niedokrwiennego ani zatoru systemowego.

Trzecia publikacja to praca oryginalna:

Lenart-Migdalska A., Kaźnica-Wiatr M., Drabik L., Knap K., Smaś-Suska M., Podolec P., Olszowska M.: Assessment of Left Atrial Function in Patients with Paroxysmal, Persistent, and Permanent Atrial Fibrillation Using Two-Dimensional Strain. Journal of Atrial Fibrillation. 2019;12:2148; doi: 10.4022/jafib.2148, (MNiSW = 20 punktów).

Celem tego badania była ocena echokardiograficzna odkształcenia podłużnego lewego przedsionka i jego determinantów u pacjentów z różnymi typami migotania przedsionków. Chce podkreślić, że jest to precyzyjna i czuła technika oceny funkcji lewego przedsionka.

Pięćdziesięciu ośmiu pacjentów podzielono na 3 grupy w zależności od typu arytmii. Doktorantka wskazuje, że pacjenci z napadowym migotaniem przedsionków mieli wyższe wartości odkształcenia podłużnego lewego przedsionka w porównaniu do pacjentów z przetrwałym i utrwalonym migotaniem przedsionków. Analiza wielokrotnej regresji liniowej wykazała, że niezależnymi predyktorami odkształcenia podłużnego lewego przedsionka były rozkurczowe ciśnienie krwi w grupie z napadowym migotaniem przedsionków, powierzchnia lewego przedsionka i kreatyniny w grupie z przetrwałym migotaniem przedsionków oraz czas trwania migotania przedsionków w grupie z utrwalonym typem arytmii. Dyskusja w pracy jest bardzo ciekawa i opiera się na 34 pozycjach literatury.

Przy okazji chciałabym zadać Doktorantce następujące pytania:

1. Jak wyniki dotyczące wpływu dabigatranu i rywaroksabanu na funkcję płytek krwi i śródbłonka można interpretować na tle badań randomizowanych o akronimach RE-LY oraz ROCKET-AF, a jak na tle rejestrów odzwierciedlających skuteczność leków w codziennej praktyce klinicznej?
2. Czy jakieś leki oprócz statyn powszechnie stosowane w kardiologii mogły mieć potencjalny wpływ na wyniki?
3. Jak jest wg Doktorantki wymiar praktyczny przeprowadzonych badań? Czy ocena dysfunkcji lewego przedsionka metodą odkształcenia podłużnego może mieć wpływ na wybór leczenia?

Podsumowanie przedstawia najważniejsze wyniki badań, odnosząc je do rzeczywistości klinicznej i danych literaturowych. Wnioski zostały przedstawione w sposób przejrzysty i nawiązujący do sformułowanych wcześniej celów rozprawy doktorskiej. Myślę, że opisane przez Doktorantkę wyniki uzasadniają dalsze badania na dużej kohorcie pacjentów z migotaniem przedsionków.

Streszczenia w języku polskim i angielskim prawidłowo podsumowują najważniejsze wyniki badań i wnioski całej rozprawy. W pracy występują drobne potknięcia stylistyczne i interpunkcyjne, o których nie warto wspominać, ponieważ nie wpływają na moją ocenę pracy doktorskiej. Uważam jednak, że nie powinno się już używać określenia „niezastawkowe migotanie przedsionków", ponieważ z wielu względów bywa ono mylące

i pierwotnie odzwierciedlało populację pacjentów, których objęły główne badania randomizowane dotyczące NOAC.

Podsumowując, przedstawiona do recenzji rozprawa stanowi oryginalne dokonanie Doktorantki i świadczy o jej niezwykłej dojrzałości naukowej i klinicznej oraz o znakomitym opanowaniu warsztatu pracy naukowej. Chciałabym podkreślić, że uzyskane wyniki stanowią cenne źródło wiedzy dotyczące omawianego tematu. Chcę podkreślić, że badania obejmują pacjentów wysokiego ryzyka poważnych powikłań ze strony serca. W ich przypadku każda potencjalna poprawa terapii ma kolosalne znaczenie.

Rozprawa doktorska bez wątpienia spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018, poz. 1668)". Mam zaszczyt i przyjemność zwrócić się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego - Collegium Medicum z prośbą o dopuszczenie lek. Aleksandry Lenart-Migdalskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto z wielką przyjemnością wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

Anna Tomaszek
- Kozbenko