Recenzja rozprawy doktorskiej

lek. med. Aleksandry Lenart-Migdalskiej pt.

„Analiza efektu przeciwkrzepliwego u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków w trakcie doustnej antykoagulacji"

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. med. Aleksandry Lenart-Migdalskiej pt. „Analiza efektu przeciwkrzepliwego u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków w trakcie doustnej antykoagulacji" oparta jest na trzech artykułach oryginalnych, stanowiących monotematyczny cykl prac opublikowanych w międzynarodowych recenzowanych czasopismach naukowych, dwa z nich są indeksowane w *Master Journal List* (*Thomson Reuters*), wszystkie trzy są indeksowane w bazie PubMed.

Cykl został opatrzony spisem treści, wykazem skrótów (bardzo przydatnym przy lekturze dysertacji), wstępem, zwięzłym opisem założeń i celów pracy, metodyki, podsumowaniem, wnioskami, streszczeniem w języku polskim i angielskim, opinią Komisji Bioetycznej oraz oświadczeniami współautorów prac. Zwraca uwagę przejrzystość i staranność opracowania.

Trzy artykuły oryginalne wchodzące w skład rozprawy opublikowane zostały w języku angielskim w międzynarodowych, prestiżowych, recenzowanych czasopismach: jeden w *Journal of Atrial Fibrillation* (MNiSW 20 pkt), dwa w *Clinical Applied Thrombosis-Hemostasis* (IF 2.389), kolejno w latach: 2019, 2020 i 2021. Prace mają wielu autorów jednak we wszystkich lek. med. Aleksandra Lenart-Migdalska jest pierwszym autorem, we wszystkich również Kandydatka jest autorem korespondencyjnym. Prace powstały w Klinice Chorób Serca i Naczyń Instytutu Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie prowadzonej przez Pana Profesora Piotra Podolca. Badania były finansowane w ramach realizacji badania statutowego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum oraz częściowo ze środków Funduszu Nauki Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II. Do rozprawy dołączone są oświadczenia wszystkich współautorów wskazujące na znaczący indywidualny

Wszystkie wymienione prace dotyczą populacji pacjentów z migotaniem przedsionków. Tym samym spełnione zostały ustawowe wymogi dotyczące spójności tematycznej publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej.

Migotanie przedsionków jest najczęstszą arytmią nadkomorową, szacuje się, że dotyczy ok. 600-700 tysięcy chorych w Polsce chociaż brakuje dokładnych danych, arytmia jest istotnym i narastającym problemem klinicznym. Prognozuje się, że w najbliższym dziesięcioleciu liczba chorych zwiększy się nawet o 15-25%. Znany powszechnie jest niekorzystny wpływ migotania przedsionków na rokowanie, a wśród najgroźniejszych powikłań tej choroby wymienia się powikłania zakrzepowo-zatorowe prowadzące często do trwałego inwalidztwa bądź zgonu.

Wyniki wieloośrodkowych, randomizowanych badań klinicznych dwóch ostatnich dekad zaowocowały wprowadzeniem do leczenia migotania przedsionków nowoczesnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K, co w znakomitym stopniu ułatwiło profilaktykę udaru u chorych z migotaniem przedsionków gwarantując większe bezpieczeństwo leczenia a obok metod elektroterapii stanowiło niewątpliwie największy postęp w leczeniu migotania przedsionków, doprowadzając do znaczącej poprawy rokowania i wydłużenia życia w tej grupie chorych. Leki przeciwkrzepliwe rekomendowane są u chorych z migotaniem przedsionków i dużym lub umiarkowanym ryzykiem udaru, stanowiących ponad 90% populacji z tą arytmią. Nadal jednak leczenie przeciwkrzepliwe, problem terapii skojarzonej z lekami przeciwpłytkowymi, ryzyko powikłań krwotocznych a z drugiej strony konieczność oceny skuteczności terapii, stanowią trudne wyzwanie kliniczne, stąd niezbędne jest stałe poszerzanie naszej wiedzy dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia przeciwkrzepliwego chorych z migotaniem przedsionków. Dlatego temat pracy lek. med. Aleksandry Lenart-Migdalskiej należy uznać za poznawczo i praktycznie istotny. Na podkreślenie zasługuje fakt, że rozprawa została przeprowadzona pod kierunkiem wybitnego polskiego kardiologa, Pani Profesor Marii Olszowskiej, a była realizowana w Klinice Chorób Serca i Naczyń Instytutu Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, wiodącej placówce kardiologicznej w kraju. Gwarantuje to rzetelność i prawidłowość przeprowadzonych badań, analiz i wniosków.

Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, wiodącej placówce kardiologicznej w kraju. Gwarantuje to rzetelność i prawidłowość przeprowadzonych badań, analiz i wniosków.

Tytuł pracy odzwierciedla treść rozprawy chociaż Recenzentka miałaby tutaj drobną uwagę. Otóż „Analiza efektu przeciwkrzepliwego u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków w trakcie doustnej antykoagulacji" sugeruje również możliwość innych poza samym antykoagulantem działań dotyczących efektu przeciwkrzepliwego zastosowanych leków czy nawet zachowań pacjentów. W odczuciu Recenzentki właściwiej ujmowałby zagadnienie tytuł: „Analiza efektu przeciwkrzepliwego doustnych antykoagulantów stosowanych u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków" lub ściślej „Analiza efektu przeciwkrzepliwego wybranych doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków". Należy nadmienić, że podobne tłumaczenie obecnego tytułu w wersji angielskiej w kolejnych pracach oryginalnych miało w odczuciu Recenzentki nieco inny wydźwięk zwłaszcza, że wymieniony był konkretny preparat leczniczy: dabigtran i riwaroksaban.

Streszczenia w języku polskim i angielskim prawidłowo podsumowują najważniejsze aspekty rozprawy a umieszczony na początku pracy wykaz skrótów znakomicie ułatwiła lekturę.

Wstęp jest dobrze opracowany pod względem merytorycznym, stanowi wartościowy element rozprawy a jednocześnie użyteczne wprowadzenie do poruszanych w pracy zagadnień aczkolwiek brakuje w nim podobnie jak w prezentacji poszczególnych prac omówienia dwoistej roli mikrocząsteczek biorących udział bądź będących wskaźnikiem zarówno procesów krzepnięcia jak i antykoagulacji. To właśnie ta prawdopodobna dwoista rola mikrocząsteczek tłumaczy fakt, że podanie zarówno dabigatranu jak i riwaroksabanu prowadząc do wzrostu stężenia mikrocząsteczek będącego wykładnikiem polekowej aktywacji płytek, nie prowadzi do

Pierwsza zawarta w opracowaniu praca oryginalna zawarta w rozprawie („*Flow cytometric assessment of endothelial and platelet microparticles in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran*") została opublikowana w 2020 roku. Jest oparta o prospektywną ocenę 39 pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, poddawanych leczeniu dabigatranem. Dawki dabigatranu dostosowywane były według obowiązujących standardów ESC, ale jak rozumie Recenzentka samo włączenie leku również zgodne było z obowiązującymi zaleceniami tj. dabigatran stosowany był u chorych umiarkowanego i dużego ryzyka udaru (chociaż nie zostało to podkreślone w pracy w kryteriach włączenia a niskie ryzyko udaru nie zostało ujęte w kryteriach wykluczających udział w badaniu). U chorych dwukrotnie oznaczano poziomy mikrocząsteczek pochodzenia płytkowego i śródbłonkowego w czasie oczekiwanych przypuszczalnych minimalnych i maksymalnych stężeń leku w osoczu. Stwierdzono wzrost poziomu mikrocząsteczek pochodzenia płytkowego po przyjęciu dabigatranu aczkolwiek amplituda wzrostu różniła się znacznie pomiędzy grupami pacjentów z chorobą wieńcową i bez niej oraz z chorobą tętnic obwodowych i bez niej. Stężenie dabigatranu w osoczu ujemnie korelowało ze zmianą ilości mikrocząsteczek pochodzenia płytkowego. Niezależnym predyktorem zmian stężenia mikrocząsteczek pochodzenia płytkowego były, zarówno szczytowe stężenie dabigatranu co sugerowałoby mniejszą zdolność niższych stężeń leku do osłabienia polekowej aktywacji płytek, jak i obecność choroby wieńcowej i choroby tętnic obwodowych. Ilość mikrocząsteczek pochodzenia śródbłonkowego po podaniu dabigatranu nie uległa zmianom.

Druga praca oryginalna wchodząca w skład rozprawy ("*Increased levels of platelets and endothelial-derived microparticles in patients with non-valvular atrial fibrillation during rivaroxaban therapy*") opublikowana w 2021 roku stanowi kontynuację zagadnienia dotyczącego wpływu terapii lekiem z grupy NOAC, tym razem riwaroksabanem, na stężenie mikrocząsteczek pochodzenia płytkowego i śródbłonkowego u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków. Protokół badania jest podobny do tego zastosowanego w pierwszej pracy. Do badania włączono 34 pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków,

Druga praca oryginalna wchodząca w skład rozprawy (*"Increased levels of platelets and endothelial-derived microparticles in patients with non-valvular atrial fibrillation during rivaroxaban therapy"*) opublikowana w 2021 roku stanowi kontynuację zagadnienia dotyczącego wpływu terapii lekiem z grupy NOAC, tym razem riwaroksabanem, na stężenie mikrocząsteczek pochodzenia płytkowego i śródbłonkowego u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków. Protokół badania jest podobny do tego zastosowanego w pierwszej pracy. Do badania włączono 34 pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, leczonych riwaroksabanem u których oznaczano stężenie mikrocząsteczek pochodzenia płytkowego i śródbłonkowego dwukrotnie w czasie spodziewanych minimalnych i maksymalnych stężeń antykoagulantu. Po podaniu riwaroksabanu obserwowano wzrost stężenia zarówno mikrocząstek pochodzenia płytkowego jak i śródbłonkowego. W analizie wieloczynnikowej regresji terapia statyną była niezależnym czynnikiem zmniejszającym przyrost stężenia mikrocząsteczek po podaniu riwaroksabanu.

Trzecia praca oryginalna wchodząca w skład rozprawy (*„Assessment of left atrial function in patients with paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation using two-dimensional strain"*) opublikowana w 2019 roku zawiera wyniki badania echokardiograficznego z oceną odkształcania podłużnego lewego przedsionka i jego determinantów u 58 chorych z różnymi postaciami migotania przedsionków: napadowym, przetrwałym i utrwalonym. Najwyższe wartości odkształcania podłużnego lewego przedsionka wykazano u pacjentów z napadową postacią arytmii. Niezależnymi predyktorami odkształcenia podłużnego lewego przedsionka było w grupie napadowego migotania przedsionków ciśnienie rozkurczowe krwi, w grupie przetrwałego migotania przedsionków powierzchnia lewego przedsionka i stężenie kreatyniny natomiast w grupie utrwalonego migotania przedsionków czas trwania arytmii. Praca *„Assessment of left atrial function in patients with paroxysmal, persistent, and permanent atrial*

polskiej literaturze. Według zasad tworzenia polskiego nazewnictwa leków omówionych i opracowanych przez Komisję Nazewnictwa Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego i wydanych drukiem w 1993 roku oraz opierając się na stanowisku Światowej Organizacji Zdrowia zalecającej aby nazwy leków w językach narodowych były fonetyzowane, a nie unaradawiane, poprawna polska nazwa i pisownia słowa „riwaroksaban" powinna tak właśnie brzmieć. Przyjęto bowiem zasadę fonetyzacji rdzenia i spolszczenia końcówki (łatwej do odmiany) obcej nazwy leków, w przypadku używanej przez Kandydatkę nazwy „rywaroksaban" spolszczony jest cały wyraz. Niestety taka maniera (spolszczania całych wyrazów) obcych nazw leków występuje nagminnie w materiałach informacyjnych i charakterystyce produktów leczniczych wydawanych przez firmy farmaceutyczne, jednak Recenzentka żywi głębokie przekonanie, że lekarze i naukowcy polscy powinni dążyć do posługiwania się poprawnymi formami obcych nazw leków.

Z uwagi na dobre merytoryczne i redakcyjne opracowanie tematu nie mam krytycznych uwag do rozprawy. Nasuwają mi się jedynie następujące **pytania** do Kandydatki:

1. Jak tłumaczy Kandydatka hipotetyczny mechanizm działania mikrocząsteczek pochodzenia płytkowego i śródbłonkowego i czy w świetle przeprowadzonych przez Kandydatkę badań przeważa ich działanie pro- czy antykoagulacyjne?
2. Czy badanie mikrocząsteczek może być w przyszłości pomocne przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi z równoczesnymi wskazaniami do leczenia przeciwkrzepliwego?
3. Czy, fakt odmiennego wpływu dabigatranu i riwaroksabanu na mikrocząsteczki pochodzenia śródbłonkowego może nieść za sobą implikacje kliniczne, a jeżeli tak to jakie?

Podsumowując, rozprawa stanowi oryginalne dokonanie lek. med. Aleksandry Lenart-Migdalskiej i świadczy o dobrym opanowaniu warsztatu pracy naukowej, oczekiwanym od kandydata na stopień doktora nauk medycznych. Potwierdzeniem ważkości uzyskanych wyników jest opublikowanie ich w prestiżowych czasopismach.

1. Jak tłumaczy Kandydatka hipotetyczny mechanizm działania mikrocząsteczek pochodzenia płytkowego i śródbłonkowego i czy w świetle przeprowadzonych przez Kandydatkę badań przeważa ich działanie pro- czy antykoagulacyjne?
2. Czy badanie mikrocząsteczek może być w przyszłości pomocne przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi z równoczesnymi wskazaniami do leczenia przeciwkrzepliwego?
3. Czy, fakt odmiennego wpływu dabigatranu i riwaroksabanu na mikrocząsteczki pochodzenia śródbłonkowego może nieść za sobą implikacje kliniczne, a jeżeli tak to jakie?

Podsumowując, rozprawa stanowi oryginalne dokonanie lek. med. Aleksandry Lenart-Migdalskiej i świadczy o dobrym opanowaniu warsztatu pracy naukowej, oczekiwanym od kandydata na stopień doktora nauk medycznych. Potwierdzeniem ważkości uzyskanych wyników jest opublikowanie ich w prestiżowych czasopismach.

W mojej ocenie rozprawa doktorska lek. med. Aleksandry Lenart-Migdalskiej spełnia kryteria, określone w artykule 228 ust. 3 o stopniach naukowych i tytule naukowym ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021r. poz. 478).

W związku z tym zwracam się z wnioskiem do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie o dopuszczenie lek. med. Aleksandry Lenart-Migdalskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kielce 24/01/2022

Beata Wożakowska-Kapłon

B. Wożakowska-Kapłon

ŚWIĘTOKRZYSKIE CENTRUM KARDIOLOGII
I Klinika Kardiologii i Elektroterapii
KIEROWNIK
Prof. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon

WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOLONY
25-736 Kielce, ul. Grunwaldzka 45
NIP: 959-129-12-92, REG. 000289785
ŚWIĘTOKRZYSKIE
CENTRUM KARDIOLOGII
I Klinika Kardiologii i Elektroterapii
tel. gab. lek. 41 36 71 391, sekr. 41 36 71 510, fax 41 36 71 396