



Warszawa, 19 lutego 2023r.

Recenzja pracy doktorskiej lek. Moniki Raczkowskiej - Gołanko

pt.: "Ocena czynników ryzyka wystąpienia migotania przedsionków u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego ze szczególnym uwzględnieniem chorych z pierwszym w życiu napadem arytmii", powstałej w Klinice Kardiologii i Elektroterapii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, w oparciu o cykl trzech artykułów oryginalnych, której Promotorem jest Prof. dr hab. n. med. Ludmiła Daniłowicz - Szymanowicz.

Powszechnie wiadomo, że migotanie przedsionków (*atrial fibrillation*, AF) to jedna z najczęstszych arytmii nadkomorowych występujących w populacji osób dorosłych, a także najczęstsza arytmia stanowiąca powikłanie ostrego okresu zawału serca. Częstość występowania pierwszego w życiu napadu AF (*new onset atrial fibrillation*, NOAF) u osób z ostrym zawałem serca (AMI), definiowanego jako nowy napad AF, który wystąpił w trakcie pobytu w szpitalu u pacjentów z rytmem zatokowym podczas przyjęcia, bądź u osób przyjętych do szpitala z napadem AF bez wcześniejszego wywiadu tej arytmii, jest szacowana na 6 - 21%. Istotne, że wystąpienie świeżego napadu AF wiąże się z gorszym rokowaniem u pacjentów z zawałem.

Poza czynnikami ryzyka wystąpienia AF w populacji ogólnej, takimi jak np. wiek, płeć żeńska, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, otyłość, czy choroba wieńcowa, u chorych z AMI znaczenie mogą mieć inne, nie do końca poznane czynniki predysponujące do wystąpienia tej arytmii. Zagadnienie to stało się przedmiotem badań prowadzonych przez Doktorantkę, która podjęła się oceny dodatkowych czynników ryzyka występowania AF w sposób kompleksowy w szczególnej grupie chorych, co wydaje się nie tylko interesujące, ale bardzo istotne klinicznie.

Rozprawa doktorska liczy 68 stron i charakteryzuje ją przejrzysty układ. Na początku zamieszczony jest spis treści ułatwiający poruszanie się w tekście, zaraz po nim krótkie wprowadzenie zawierające wykaz publikacji stanowiących cykl oraz spis doniesień zjazdowych, a następnie alfabetyczny wykaz używanych skrótów, co istotnie ułatwia lekturę. Kolejno przedstawione są poszczególne elementy rozprawy, jej streszczenie w języku angielskim, bibliografia obejmująca 37 pozycji oraz pełne teksty publikacji.



Po krótkim wstępie Doktorantka sformułowała następujące cele badawcze:

1. Ocenę czynników ryzyka świeżo wykrytego migotania przedsionków u pacjentów z ostrym zawałem serca, hospitalizowanych i leczonych zgodnie z aktualnymi wytycznymi w dużym ośrodku klinicznym.
2. Porównanie przebiegu hospitalizacji i rokowania wewnątrzszpitalnego chorych w zależności od rodzaju migotania przedsionków w ostrym zawałe, ze szczególnym uwzględnieniem arytmii świeżo wykrytej.

Doktorantka przeanalizowała retrospektywnie dane kolejnych chorych z zawałem serca hospitalizowanych w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym w Gdańsku.

Termin NOAF zastosowano dla każdego nowo rozpoznanego AF, które pojawiło się podczas hospitalizacji i trwało co najmniej 30s lub było zarejestrowane w trakcie zapisu EKG z 12-odprowadzeń. U wszystkich pacjentów analiza objęła parametry kliniczne, dokładny przebieg hospitalizacji, stan naczyń wieńcowych i rezultat koronarografii, parametry biochemiczne (m.in. wysokoczułą troponinę I, BNP, CRP) oraz ich dynamikę, jak również parametry echokardiograficzne określające geometrię jam serca, funkcję zastawek i obu komór serca.

Realizację założonych celów Doktorantka przedstawiła w trzech kolejnych artykułach oryginalnych powiązanych tematycznie, opublikowanych w czasopismach naukowych indeksowanych w bazie PubMed.

W pierwszym z nich pt.: "Clinical and laboratory assessment of patients with new-onset atrial fibrillation in acute myocardial infarction" (autorzy: Raczkowska-Golanko Monika, Daniłowicz-Szymanowicz Ludmiła, Nowak Radosław, Puchalski Wiesław, Gruchała Marcin, Kozłowski Dariusz, Raczak Grzegorz. Eur. J. Transl. Clin. Med. 2018; vol. 1, nr 1, s. 37-41; punkty MNISW-1) poddano pilotażowej ocenie 103 pacjentów z NOAF, spośród 1155 hospitalizowanych z powodu AMI od stycznia 2016 do czerwca 2018 roku, w wieku 64 – 82 lata (mediana 72), w większości mężczyzn (62%). Obserwowano istotny statystycznie wzrost CRP oraz hsTnI, z jednoczesowym istotnym spadkiem wartości hemoglobiny i stężenia potasu we krwi w dniu wystąpienia NOAF, w porównaniu do momentu przyjęcia do szpitala. Wpłynęło to na dalsze poszerzenie zakresu analizowanych parametrów.

Wyniki kompleksowej analizy parametrów klinicznych, rutynowo ocenianych podczas hospitalizacji, w celu identyfikacji czynników ryzyka NOAF w grupie hospitalizowanych z AMI,



zawarte zostały w drugiej publikacji pt: „ Comprehensive use of routine clinical parameters to identify patients at risk of new-onset atrial fibrillation in acute myocardial infarction” (autorzy: Raczowska-Golanko Monika, Raczak Grzegorz, Gruchała Marcin, Daniłowicz-Szymanowicz Ludmiła. J. Clin. Med. 2021: vol. 10, nr 16, s. 1-14; doi: 10.3390/jcm10163622; punkty MNISW - 140, IF-4,964). Do badania zostało włączonych 954 pacjentów z AMI hospitalizowanych w UCK w latach 2017- 2018.

NOAF rozpoznano u 106 (11%) chorych, którzy byli starsi i mieli niższy wskaźnik masy ciała (BMI) w porównaniu do pozostałych. Przy przyjęciu cechował ich wyższy poziom BNP, CRP, hsTnI, natomiast istotnie statystycznie niższy poziom sodu, potasu, hemoglobiny, cholesterolu LDL i całkowitego. W echokardiografii pacjenci z NOAF mieli istotnie niższą frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF) i większy lewy przedsionek (LA), a także gorsze parametry prawej komory, takie jak wewnętrzny wymiar prawej komory, czy wskaźnik TAPSE.

Wyniki analizy jednoczynnikowej wykazały, że wiek, czas hospitalizacji, poziom BNP, hsTnI, CRP, potasu, hemoglobiny, leukocytów, stosunek neutrofilii do limfocytów, poziom cholesterolu LDL i całkowitego, kreatyniny oraz wielkość LA i LVEF to istotne czynniki determinujące NOAF. Także analiza wieloczynnikowa wskazała wiek chorych, BNP, CRP oraz LVEF jako niezależne wskaźniki NOAF, wyznaczając następujące wartości odcięcia dla w/w parametrów: wiek ≥ 66 lat, BNP ≥ 340 pg/ml, CRP $\geq 7,7$ mg/l, LVEF $\leq 44\%$.

Biorąc pod uwagę czas hospitalizacji w grupie z NOAF, okazał się on dłuższy i wystąpiło więcej zdarzeń niepożądanych. Stwierdzono, że NOAF miał istotny związek ze śmiertelnością wewnątrzszpitalną (OR (*Odds ratio*) 4,54 [95% CI 2,50 – 8,33], $p < 0,001$).

Trzecia z cyklu prac pt: „New-onset atrial fibrillation in acute myocardial infarction is a different phenomenon than other pre-existing types of that arrhythmia” (autorzy: Raczowska-Golanko Monika, Młodziński Krzysztof, Raczak Grzegorz, Gruchała Marcin, Daniłowicz-Szymanowicz Ludmiła. J. Clin. Med. 2022: vol. 11, nr 15, s. 1-15; doi: 10.3390/jcm11154410; punkty MNISW -140, IF- 4,964), będąca subanalizą danych z pracy nr 2, miała na celu wyjaśnienie, czy NOAF jest bardziej obciążającym rozpoznaniem u wszystkich pacjentów z AMI, niż inne typy AF oraz porównanie przebiegu wewnątrzszpitalnego i rokowania między pacjentami z NOAF, a pacjentami z już rozpoznany AF, w tym chorych z nawrotem AF w czasie hospitalizacji AMI.



Grupa NOAF liczyła 106 pacjentów (11%), grupa AF (z arytmią wcześniej udokumentowaną, u których dodatkowo zanotowano jej nawrót podczas hospitalizacji z powodu zawału) 95 pacjentów (10%), grupa Prior-AF (z arytmią wcześniej udokumentowaną, u których nie było nawrotu podczas hospitalizacji) 60 pacjentów (6%), a pozostałych 693 (73%) stanowili pacjenci Non-AF (bez arytmii podczas hospitalizacji i bez uprzedniej diagnozy AF).

Analizie porównawczej poddano u wszystkich chorych wywiad, parametry kliniczne, przebieg leczenia szpitalnego oraz dynamikę parametrów laboratoryjnych w pierwszych czterech dniach hospitalizacji z powodu AMI. Chorych z NOAF, podobnie do tych bez AF, cechowała mniejsza liczba obciążeń dodatkowych w porównaniu do osób z wywiadem arytmii (AF i Prior-AF). Również mniej z nich było wcześniej leczonych ACE-I/sartanami i statynami. Natomiast, bardzo istotną obserwacją jest to, że pacjenci z NOAF cechowali się największym ze wszystkich grup odsetkiem zawałów STEMI (40%), ponad 2-krotnie wyższym niż u innych pacjentów z AF (AF i Prior-AF). Mieli oni także najgorsze rokowanie wewnątrzszpitalne: najdłuższy czas hospitalizacji (10 dni, (7-17)), a także najwyższy odsetek zdarzeń niepożądanych takich jak: częstoskurcz komorowy (6%), migotanie komór (13%), blok przedsionkowo-komorowy III stopnia (6%) czy udar (3%). Ich śmiertelność wewnątrzszpitalna była 2-krotnie większa niż w grupie AF i 4 - 6 razy większa niż w pozostałych grupach.

W echokardiografii chorych z NOAF cechowała najniższa LVEF, podczas gdy wielkość LA wyższa niż w grupie Non-AF, porównywalna do tejże w grupie Prior-AF i niższa niż w grupie AF. Analiza wyników badań laboratoryjnych wykazała, że chorzy ci charakteryzowali się najwyższym poziomem hsTnI, BNP, CRP i glukozy, a jednocześnie najniższym stężeniem potasu w surowicy krwi i największym spadkiem hemoglobiny w trakcie czterech dni hospitalizacji. W odróżnieniu od pozostałych grup, prezentowali także dynamiczne zmiany w zakresie poziomu CRP, leukocytów, hsTnI, oraz potasu w analizowanym czasie hospitalizacji.

Na podstawie wyników uzyskanych w powyższych badaniach Doktorantka prawidłowo sformułowała następujące wnioski:

1. NOAF jest istotną klinicznie arytmią będącą powikłaniem hospitalizacji, a także pogarszającą przebieg kliniczny i rokowanie chorych z AMI.



2. Starszy wiek chorych, nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych i klinicznych, takich jak podwyższona wartość BNP, wskaźniki zapalne (CRP), czy też obniżona wartość LVEF są istotnie związane z wystąpieniem NOAF w AMI.
3. NOAF w AMI wydaje się być innym zjawiskiem patofizjologicznym niż inne postaci AF. NOAF jest wskaźnikiem cięższego przebiegu i gorszego rokowania wewnątrzszpitalnego u chorych z AMI, pomimo wyjściowo mniejszego obciążenia dodatkowymi chorobami współistniejącymi.

Cennym elementem rozprawy doktorskiej jest rozdział pt.: „Ograniczenia pracy”, gdzie Doktorantka omawia ograniczenia swojej dysertacji, takie jak m.in. jednoosobowy charakter pracy, ocena retrospektywna danych z dokumentacji medycznej, czy brak obserwacji długoterminowej, co świadczy o świadomym podsumowaniu prowadzonych badań.

Z pozycji recenzenta mam jedynie następujące zapytania i spostrzeżenia:

1. Jak w dokonywanej ocenie echokardiograficznej należy rozumieć „wymiar wewnętrzny prawej komory (RVID)”, który okazał się większy w grupie NOAF? Czy jest to wymiar w 1/3 podstawnej, czy w 1/3 środkowej prawej komory w projekcji koniuszkowej 4-jamowej?
2. Czy poza wymiarem a-p lewego przedsionka rozważane było dołączenie do analizy jego objętości, czy wskaźnika objętości (LAVi), jako bardziej precyzyjnych parametrów oceny?
3. Co mogło przyczyniać się do wzrostu wartości CRP u chorych z NOAF poza obecnością zawału serca? Czy są dane wskazujące na istnienie jakiegoś rodzaju infekcji u chorych z najwyższymi wartościami CRP?
4. W pracy znaleziono nieliczne błędy literowe, co absolutnie nie umniejsza jej wartości.



Podsumowanie

Dokonana przeze mnie ocena rozprawy doktorskiej lek. Moniki Raczkowskiej - Golanko jest pozytywna. Temat rozprawy uważam za ciekawy, aktualny i przydatny klinicznie. Praca przygotowana jest bardzo starannie i nie zawiera błędów stylistycznych.

Stanowi pierwszą w literaturze kompleksową ocenę rutynowo mierzonych parametrów klinicznych i laboratoryjnych dotyczących różnych typów AF, z wyszczególnieniem NOAF u nowoczesnie leczonych pacjentów z AMI.

Podsumowując stwierdzam, że powierzona mi do recenzji praca doktorska pt. "Ocena czynników ryzyka wystąpienia migotania przedsionków u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego ze szczególnym uwzględnieniem chorych z pierwszym w życiu napadem arytmii " spełnia wymogi stawiane rozprawom na stopień naukowy doktora nauk medycznych i upoważnia mnie to do przedstawienia Radzie Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego wniosku o dopuszczenie lek. Moniki Raczkowskiej - Golanko do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Biorąc pod uwagę fakt, że rozprawa oparta jest na cyklu publikacji o imponującym współczynniku oddziaływania, w których badania zostały prawidłowo zaprojektowane i przeprowadzone z umiejętnym zastosowaniem metod statystycznych i piśmiennictwa, a także dużą samodzielność Doktorantki w ich przygotowaniu występuję o zgłoszenie rozprawy doktorskiej do wyróżnienia.

Dr hab. n. med. Katarzyna Kurnicka

5190715
Dr hab. n. med.
KATARZYNA KURNICKA
Specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG