



WARSZAWSKI
UNIwersytet
MEDYCZNY

I KATEDRA I KLINIKA KARDIOLOGII

Warszawa, 14 lutego 2023 roku

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Moniki Raczkowskiej-Golanko:

**Ocena czynników ryzyka wystąpienia migotania przedsionków u pacjentów z ostrym zawałem
mięśnia sercowego ze szczególnym uwzględnieniem chorych z pierwszym w życiu napadem
arytmii**

Migotanie przedsionków (*atrial fibrillation*, AF) stanowi jedno z najczęstszych zaburzeń rytmu serca i poważne obciążenie dla systemu opieki zdrowotnej. Jednocześnie AF wiąże się z istotnym ryzykiem groźnych powikłań, w tym udaru niedokrwienego mózgu, częstszymi hospitalizacjami i zwiększoną śmiertelnością. Jeden na trzech Europejczyków w średnim wieku rozwinie AF w przyszłości. Jednocześnie AF należy do najczęstszych zaburzeń rytmu u pacjentów ze świeżym zawałem serca. Jednak zarówno czynniki ryzyka wystąpienia nowego epizodu AF (*new onset AF*, NOAF), jak i wpływ NOAF na rokowanie u pacjentów ze świeżym zawałem serca nie zostały dotychczas jednoznacznie określone. Nie został także jednoznacznie ustalony optymalny sposób postępowania (w tym wskazania do przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego) u pacjentów z NOAF, które wystąpiło tylko w okresie ostrego niedokrwienia.

Dlatego też **temat pracy** lek. Moniki Raczkowskiej-Golanko oceniam jako bardzo aktualny, istotny poznawczo i mający potencjalnie duże implikacje kliniczne.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska jest oparta na **cyklu 3 prac oryginalnych**, opublikowanych w języku angielskim w międzynarodowych czasopismach recenzowanych. Zwraca uwagę wysoki łączny Impact Factor tych prac - 9,928. Doktorantka jest pierwszą autorką wszystkich tych artykułów.

Rozprawa została opatrzona spisem treści, wprowadzeniem, wykazem stosowanych skrótów, opisem celów projektu badawczego, metodyki, wyników i wniosków oraz przedrukiem publikacji stanowiących rozprawę doktorską, streszczeniem pracy w języku angielskim i wykazem piśmiennictwa. Rozprawa obejmuje 68 stron. Całość została zredagowana zwięźle, przejrzysto i starannie.

Tytuł pracy właściwie odzwierciedla treść rozprawy. We **wprowadzeniu** Doktorantka w zwięzły sposób przedstawia aktualny stan wiedzy na temat NOAF u pacjentów ze świeżym zawałem serca. **Piśmiennictwo**, w liczbie 37 pozycji, jest starannie dobrane i odnosi się bezpośrednio do adresowanej w rozprawie problematyki. Jego rozszerzeniem jest piśmiennictwo cytowane w poszczególnych publikacjach składających się na cykl prac. **Cele projektu badawczego** zostały sformułowane jednoznacznie. **Metodyka i wyniki pracy** zostały przedstawione przejrzysto i rzeczowo. Opis metod statystycznych został zawarty w poszczególnych pracach - metody te zostały dobrane prawidłowo. Jednym z ograniczeń badania jest oczywiście fakt, że w grupie NOAF mogli znajdować się także pacjenci z wcześniej występującym, ale nie rozpoznanym uprzednio AF – wskazywać może na to stosunkowo wysoki odsetek pacjentów z przebyłym udarem mózgu w tej grupie chorych. Jednak trudno byłoby zaproponować inne kryteria włączenia niż brak wcześniejszego rozpoznania klinicznego AF. Doktorantka uwzględniła zresztą ten fakt w **Ograniczeniach badania**. Ten rozdział pracy (zarówno w samej rozprawie, jak i w poszczególnych artykułach oryginalnych) świadczy o dojrzałości naukowej Doktorantki.

Pierwsza praca wchodząca w skład cyklu prac niniejszej rozprawy doktorskiej dotyczyła wstępnej, pilotażowej oceny 103 pacjentów z NOAF, wyselekcjonowanych spośród 1155 pacjentów ze świeżym zawałem serca (*Clinical and laboratory assessment of patients with new-onset atrial fibrillation in acute myocardial infarction; 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*). W tej pracy stwierdzono istotny wzrost stężenia białka C-reaktywnego (CRP) i spadek stężenia potasu we krwi w dniu wystąpienia NOAF w porównaniu do wartości oznaczonej w momencie przyjęcia pacjenta do szpitala.

Druga praca wchodząca w skład rozprawy doktorskiej została opublikowana w czasopiśmie impaktowanym – Journal of Clinical Medicine (IF 4,964, MNiSW 140; *Comprehensive use of routine clinical parameters to identify patients at risk of new-onset atrial fibrillation in acute myocardial infarction*; Raczkowska-Golanko Monika, Raczak Grzegorz, Gruchała Marcin, Daniłowicz-Szymanowicz Ludmiła. *J. Clin. Med.* 2021: vol. 10, nr 16, s. 1-14). Celem tej pracy było identyfikacja czynników ryzyka NOAF w grupie 954 pacjentów ze świeżym zawałem serca, hospitalizowanych w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym w latach 2017-2018. Częstość NOAF w tej grupie pacjentów wynosiła 11%. Przy pomocy wieloczynnikowej analizy regresji logistycznej Doktorantka zidentyfikowała predyktory NOAF u pacjentów z zawałem serca, do których należały starszy wiek, wyższe stężenie peptydu natriuretycznego typu B (BNP), wyższe stężenie CRP i niższa frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF). Ponadto wystąpienie NOAF wiązało się z wyższą śmiertelnością wewnątrzszpitalną.

W odniesieniu do tej publikacji nasuwają mi się 3 pytania/uwagi do Doktorantki:

- 1) Rozumiem, że parametry biochemiczne (BNP, CRP) włączone do analizy regresji logistycznej uwzględniały parametry oznaczane przy przyjęciu do szpitala. W kontekście pracy nr 1 ciekawe byłoby sprawdzenie, czy dynamika stężeń parametrów biochemicznych w trakcie hospitalizacji jest predyktorem późniejszego wystąpienia NOAF w kolejnych dobach hospitalizacji. Z kolei u 18% pacjentów ze świeżym zawałem serca NOAF występowało już w momencie przyjęcia do szpitala, co mogło prowadzić do wyższych stężeń BNP w wyniku napadu AF (a zatem u tych pacjentów to nie tyle wyższe stężenie BNP było predyktorem NOAF, co napad AF prowadził do wyższych stężeń BNP). Być może zatem te dwie grupy pacjentów (NOAF w momencie przyjęcia do szpitala vs. NOAF, które wystąpiło w trakcie hospitalizacji) należałoby rozpatrywać oddzielnie, zwłaszcza biorąc pod uwagę możliwe różne patomechanizmy AF w tych dwóch grupach chorych (AF w przebiegu świeżego niedokrwienia vs. AF w przebiegu uszkodzenia pozawałowego u pacjentów po rewaskularyzacji).**
- 2) Z lektury rozprawy i publikacji nr 3 wynika, że z badania przedstawionego w pracy nr 2 nie wykluczono pacjentów ze wcześniej rozpoznany AF. Oznacza to, że w pracy nr 2 pacjenci z wcześniejszym rozpoznaniem AF zostali włączeni do grupy nie-NOAF (*selection bias*), co istotnie wpłynęło na charakterystykę kliniczną tej grupy i analizę porównawczą obu grup w pracy nr 2 (na podstawie publikacji nr 3 widać istotne różnice w charakterystyce klinicznej**

pacjentów z grupy NOAF i pacjentów z wcześniejszym rozpoznaniem AF). Mogło to także zaburzyć analizę predyktorów NOAF.

3) Czas hospitalizacji powinien być raczej uwzględniony jako punkt końcowy (zmienna zależna), a nie predyktor (zmienna niezależna).

Powyższe uwagi powinny zostać potraktowane jedynie jako sugestie do ewentualnego uwzględnienia w kontynuacji badań przez Doktorantkę, nie wpływają natomiast na moją wysoką ocenę Jej pracy.

Trzecia praca wchodząca w skład rozprawy doktorskiej również została opublikowana w czasopiśmie *Journal of Clinical Medicine* (IF 4,964, MNiSW 140; *New-onset atrial fibrillation in acute myocardial infarction is a different phenomenon than other pre-existing types of that arrhythmia; Raczkowska-Golanko Monika, Młodziński Krzysztof, Raczak Grzegorz, Gruchała Marcin, Daniłowicz-Szymanowicz Ludmiła. J. Clin. Med. 2022: vol. 11, nr 15, s. 1-15*). Jest to bardzo ciekawa analiza, w której Doktorantka podzieliła pacjentów ze świeżym zawałem serca na 4 grupy w zależności od wcześniejszego wywiadu AF i wystąpienia napadu AF w trakcie obecnej hospitalizacji. U pacjentów z NOAF częściej stwierdzano zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI), a ponadto stwierdzono najniższą LVEF, najwyższe stężenia BNP, troponiny i CRP oraz istotną dynamikę parametrów zapalnych. Dlatego nie dziwi fakt, że śmiertelność wewnątrzszpitalna u pacjentów z NOAF była wyższa niż w innych podgrupach. W świetle tych analiz NOAF jawi się zatem jako jedno z powikłań dużego uszkodzenia pozawałowego. Co ciekawe, aż 20% pacjentów z NOAF w przebiegu zawału serca nie otrzymało przy wypisie leczenia przeciwkrzepliwego. Jest to ważna obserwacja, wskazująca na realne dylematy kliniczne, dotyczące stosowania OAC u pacjentów z pierwszym w życiu, pojedynczym napadem AF w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego, traktowanego nierzadko jako przejściową, odwracalną przyczynę AF (niedokrwienie). Wyniki badań Doktorantki wskazują jednak, że NOAF u tych pacjentów należy traktować jako marker większego uszkodzenia pozawałowego lewej komory, co potencjalnie wiąże się z ryzykiem nawrotu AF i jest przesłanką do włączenia OAC. Niepokojący jest także fakt, że leczenia przeciwkrzepliwego przy wypisie nie otrzymało aż 27% pacjentów z wcześniejszym rozpoznaniem AF, ale bez AF w trakcie obecnej hospitalizacji.

W tym miejscu należy podkreślić, że Doktorantka swoje badania przeprowadziła pod kierunkiem Pani Profesor Ludmiły Daniłowicz-Szymanowicz – Eksperta z zakresu echokardiografii, niewydolności serca oraz zaburzeń rytmu serca i ich terapii, obecnej Kierownik Kliniki Kardiologii i Elektroterapii Serca Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Wysoki poziom naukowy i ranga ośrodka, w którym Doktorantka prowadziła swoje badania, są gwarancją rzetelności naukowej i poprawności badawczej.

Podsumowując, przedstawiona do recenzji rozprawa stanowi oryginalne dokonanie Doktorantki i świadczy o jej dojrzałości naukowej i klinicznej oraz o opanowaniu warsztatu pracy naukowej, wymaganym od kandydatki na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Wyniki badań Doktorantki poszerzają naszą wiedzę na temat czynników ryzyka i znaczenia klinicznego NOAF u pacjentów ze świeżym zawałem serca, i mogą stanowić doskonały wstęp do dalszych badań, oceniających czynniki ryzyka nawrotu AF u pacjentów z pojedynczym epizodem AF w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1688). Mam zaszczyt i przyjemność zwrócić się do Wysokiej Rady Naukowej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z prośbą o dopuszczenie lek. Moniki Raczkowskiej-Golanko do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, uwzględniając wysoką wartość merytoryczną rozprawy i wysoki Impact Factor publikacji włączonych do cyklu prac, wnoszę o jej wyróżnienie.

A. Kapłon-Cieślicka

dr hab. n. med. Agnieszka Kapłon-Cieślicka

I Katedra i Klinika Kardiologii

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego