

UNIwersytecki Szpital Kliniczny  
w Białymstoku  
II Klinika Nefrologii  
z Oddziałem Leczenia Nadciśnienia Tętniczego  
i Pododdziałem Dializoterapii  
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A, 15-276 Białystok  
tel. 85 331 78 70  
NIP 542-25-34-985, REGON 000288610  
Kod: 00000018537-01-170-4130  
Umowa: 10-00-00068-10-00-09/01

Białystok, 06.11.2022

Dr hab. n. med. Alicja Rydzewska-Rosołowska  
II Klinika Nefrologii z Oddziałem Leczenia  
Nadciśnienia Tętniczego i Pododdziałem Dializoterapii  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku  
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A  
15-276 Białystok

Ocena pracy doktorskiej lek. Beaty Ceynowy-Sielawko pt. **„Analiza skuteczności i bezpieczeństwa kardiowersji farmakologicznej napadowego migotania przedsionków ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.”**

Promotor: Dr hab. n. med. Marek Szólkiewicz

Migotanie przedsionków (AF) jest powszechnie występującą arytmia, której obecność istotnie zwiększa ryzyko rozwoju chorób układu krążenia i ryzyko zgonu. Jest to postać tachyarytmii nadkomorowej z nieskoordynowaną aktywacją elektryczną przedsionków i nieefektywnym ich skurczem. Jej elektrokardiograficzne cechy charakterystyczne to nieregularne odstępy R-R (u pacjentów bez zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego) i brak załamek P. Zwykle obecne są natomiast nieregularne pobudzenia przedsionkowe (fala migotania).

Przewlekła choroba nerek (PChN) stanowi istotny problem społeczny, zwiększając chorobowość i śmiertelność starzejącej się populacji. Jest to udokumentowany czynnik ryzyka wystąpienia migotania przedsionków. Z danych epidemiologicznych wynika, że AF występuje nawet u 20% chorych z rozpoznaną PChN; nawroty arytmii są częstsze, a skłonność do utrwalenia

się arytmii wyższa, aniżeli w populacji ogólnej. Najpewniej jest to wynikiem zwiększonej aktywności układu RAA i przewlekle utrzymującego się stanu zapalnego, którym towarzyszy nasilony proces włóknienia i apoptozy.

W leczeniu stosuje się strategię kontroli częstości rytmu serca lub kontroli rytmu serca, która jest obecnie strategią preferowaną, jeżeli jest stosowana wcześniej, szczególnie u pacjentów wysokiego ryzyka (a takimi są chorzy z PChN).

Leki antyarytmiczne stosowane w celu przywrócenia rytmu zatokowego wpływają na właściwości elektrofizjologiczne mięśnia sercowego. To dzięki temu potrafią przerwać arytmie, a gdy są przyjmowane przewlekle, to potrafią zapobiec jej nawrotom. Ich skuteczność jest niestety ograniczona, a działania niepożądane dość częste.

Skuteczność i bezpieczeństwo wielu leków, w tym także leków antyarytmicznych nie jest w populacji pacjentów z PChN dobrze poznana. Pacjenci z tą chorobą, wielokrotnie (z uwagi na nasilony renalizm), nie są wystarczająco reprezentowani w badaniach klinicznych – PChN jest często jednym z podstawowych kryteriów wykluczenia. W dostępnym piśmiennictwie można znaleźć wyniki zaledwie pojedynczych badań przeprowadzonych na nielicznych grupach pacjentów, w których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo wybranych leków antyarytmicznych w kardiowersji farmakologicznej u pacjentów z PChN.

Biorąc pod uwagę powyższe dane, uważam temat i cele pracy doktorskiej Beaty Ceynowy-Sielawko za niezwykle aktualne i istotne zarówno z naukowego jak i przede wszystkim klinicznego punktu widzenia.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska oparta jest na jednotematycznym cyklu trzech prac: dwóch oryginalnych i jednej poglądowej, dotyczących właśnie kardiowersji farmakologicznej w migotaniu przedsionków ze szczególnym uwzględnieniem przewlekłej choroby nerek. Prace zostały opublikowane w renomowanych czasopismach, a łączna liczba pkt MNiSW wynosi 285 pkt, IF 9,832.

Praca ma układ typowy dla opracowań naukowych. Rozpoczyna ją spis treści, wprowadzenie, lista skrótów, a następnie możemy przeczytać w pełni merytoryczny wstęp, którego szczególnym walorem jest skondensowana forma. Kolejne strony rozprawy jasno precyzują cele pracy, którymi były:

- ocena efektywności kardiowersji farmakologicznej u pacjentów z napadowym migotaniem przedsionków, w tym porównanie skuteczności i bezpieczeństwa wybranych leków antyarytmicznych, ze szczególnym uwzględnieniem antazoliny,
- analiza problemów klinicznych i terapeutycznych u pacjentów z migotaniem przedsionków i współistniejącą przewlekłą chorobą nerek,
- ocena skuteczności i bezpieczeństwa wybranych leków antyarytmicznych stosowanych w ramach kardiowersji farmakologicznej u pacjentów z napadowym migotaniem przedsionków i przewlekłą chorobą nerek,
- ustalenie predyktorów skutecznej kardiowersji farmakologicznej.

W dalszej części Doktorantka opisuje metodykę, wyniki i wnioski wynikające z poszczególnych prac (zarówno w języku polskim jak i angielskim). Na kolejnych stronach znajduje się piśmiennictwo, a następnie omawiane publikacje. Do rozprawy dołączono oświadczenia zgody współautorów prac na ich wykorzystanie w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych. Niewielkim mankamentem jest brak całościowego podsumowania wniosków uzyskanych na podstawie przeprowadzonych badań.

Pierwsza z cyklu publikacji to artykuł oryginalny „Efficacy and safety of antazoline for cardioversion of atrial fibrillation: propensity score matching analysis of a multicenter registry (CANT II Study).” opublikowany w Pol Arch Intern Med. 2022, 132(6): 16234. Przedstawiono w nim wyniki

analizy efektywności kardiowersji farmakologicznej u pacjentów z napadowym/przetrwałym AF, a także porównano skuteczność i bezpieczeństwo wybranych leków antyarytmicznych, przede wszystkim antazoliny. Należy podkreślić, że badanie miało charakter wielośrodkowy i przeanalizowano dane 1365 pacjentów, co prawda miało charakter retrospektywny, ale wykorzystano w analizie statystycznej odpowiednie i zaawansowane techniki jakim jest propensity score matching (PSM), co świadczy o dużej dojrzałości naukowej Doktorantki. Badanie to jest, jak dotąd, największą opublikowaną analizą skuteczności i bezpieczeństwa kardiowersji farmakologicznej u pacjentów z napadowym/przetrwałym migotaniem przedsionków przeprowadzonej z zastosowaniem antazoliny. Badanie pokazuje, że lek ten jest wysoce skuteczny w przywracaniu rytmu zatokowego. Dodatkowo jest tani i łatwo dostępny, co bezpośrednio przekłada się na niższe koszty i krótszy czas pobytu pacjenta w szpitalnych oddziałach ratunkowych, a także według Doktorantki bezpieczny. Wydaje się, że z uwagi na retrospektywną analizę nie wszystkie działania niepożądane leku mogły być ocenione, tym niemniej poważne działania niepożądane zostały jednoznacznie zdefiniowane w pracy i ich liczba była niewielka. Dodatkowo z badania wykluczono pacjentów, którzy mieli wykonaną kardiowersję elektryczną w przeciągu 12h, co mogło skutkować pominięciem niektórych pacjentów z poważnymi działaniami niepożądanymi. Należy jednak przyznać, iż są to drobne uwagi, a omawiana pozycja stanowi istotną przesłankę do stosowania antazoliny w leczeniu AF i jest co najmniej wskazaniem do przeprowadzenia randomizowanych badań klinicznych.

Praca poglądowa „Pacjent z migotaniem przedsionków i przewlekłą chorobą nerek.” opublikowana w *Kardiologia po Dyplomie* 2020, 19(2): 34-43, zwięźle i przejrzysto przedstawia obecny stan wiedzy na temat postępowania u chorych z migotaniem przedsionków, przede wszystkim pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN). Artykuł świadczy o dogłębnej znajomości tematu oraz umiejętności przekazania wiedzy w

usystematyzowany sposób. Autorka porusza wszelkie aspekty dotyczące leczenia AF w tej populacji pacjentów, łącznie z chorymi dializowanymi, jak np. trudności w stosowaniu leczenia przeciwkrzepliwego czyniąc z niego istotną pozycję literaturową dla każdego praktykującego kardiologa i nefrologa.

Kolejne doniesienie pt. „ Pharmacological cardioversion in patients with recent-onset atrial fibrillation and chronic kidney disease. Subanalysis of the CANT II Study.” Int J Environ Res Public Health. 2022, 19(8): 4880, którego Doktorantka jest pierwszym autorem dotyczy właśnie migotania przedsionków u pacjentów z PChN i jest subanalizą omawianego już badania CANT II. Przeanalizowano 777 pacjentów, dla których dostępne były dane dotyczące ich szacowanej filtracji kłębuszkowej (eGFR). Uzyskane dane pozwoliły podzielić pacjentów na 3 grupy: z eGFR > 60 mL/min (n=531), z eGFR 45-59 mL/min (n=149), z eGFR < 45 mL/min (n=97). Wyniki nie pozostawiają wątpliwości co do istotności problemu, przeprowadzone badanie potwierdza wprawdzie wysoką skuteczność farmakologicznej kardiowersji u pacjentów z napadowym/przetrwałym AF, jednak wydaje się, że ulega ona redukcji wraz ze spadkiem filtracji kłębuszkowej. Badanie ujawniło także, że PChN w istotnym stopniu zmniejsza skuteczność antazoliny w przywracaniu rytmu zatokowego. Zaplanowanie, przeprowadzenie i interpretacja badania uwidaczniają dużą dojrzałość naukową autorki, co w pełni potwierdza wielowątkowa, oparta o odpowiednio dobrane dane literaturowe dyskusja. Niezwykle interesujące byłoby poszerzenie analizy o dane dotyczące albuminurii w omawianej populacji chorych, chociaż prawdopodobnie mogą być one niedostępne z uwagi na retrospektywny charakter pracy.

Wyżej wymienione uwagi w żadnym stopniu nie umniejszają wysokiej wartości merytorycznej przeprowadzonych badań, istotnej pracy włożonej przez Doktorantkę w ich zaplanowanie i przeprowadzenie. Krytyczna interpretacja uzyskanych wyników oraz przygotowanie trzech publikacji

świadczy o szerokiej wiedzy i dużej dojrzałości naukowej lek. Beaty Ceynowy-Sielawko.

Podsumowując przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska spełnia wszystkie wymogi ustawy o stopniach naukowych, w związku z powyższym wnioskuję do Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Beaty Ceynowy-Sielawko do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Alicja Rydzewska-Rosołowska

dr hab. n. med.  
Alicja Rydzewska-Rosołowska  
specjalista chorób wewnętrznych  
nefrolog, transplantolog kliniczny  
1753520