



**UCZELNIA MEDYCZNA**  
im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Pałac Lubomirskich  
00-136 Warszawa, Plac Żelaznej Bramy 10  
tel. sekr. (+48) 22 703 43 86

REKTOR: *prof. dr hab. n.med. Krzysztof J. Filipiak, FESC*

*prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC*  
Instytut Nauk Klinicznych UM MSC  
Warszawa

Warszawa, 8 lipca 2022 roku

### **Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Anny Szpotowicz**

Rozprawa doktorska lek. Anny Szpotowicz p.t. „**Strategie postępowania i terapię przeciwkrzepliwę u chorych z migotaniem przedsionków**” zrealizowana została pod kierunkiem prof. dr hab. med. Beaty Woźakowskiej-Kapłon. Fakt ten wart jest odnotowania i gratulacji dla Doktorantki, gdyż realizując temat badawczy związany z migotaniem przedsionków pod skrzydłami jednego z największych autorytetów tego obszaru kardiologii w Polsce, jest się „skazanym na sukces”.

Tytuł rozprawy dobrze odzwierciedla podjętą tematykę, a nowoczesna forma doktoratu – dzisiaj na szczęście coraz częstsza, a więc złożenie prac do cyklu – to *de facto* znaczne ułatwienie dla recenzenta i potrzeba tylko formalnej oceny, bowiem prezentowane prace przeszły już recenzje wydawnicze. W obu włączonych do cyklu publikacjach, Doktorantka jest pierwszym autorem, zarówno w przypadku pracy oryginalnej opublikowanej na łamach polskiego pisma *Folia Cardiologica*, jak i na łamach wysokimpaktowego pisma *Journal of Clinical Medicine*. Co prawda, w chwili publikacji (2021 rok) IF tego pisma rzeczywiście wynosił 4,242, jednak wiemy już, że nowy IF tego pisma znacznie przekroczył wartość 5,0 i wynosi obecnie 5,583 i ta wartość powinna figurować w analizie bibliometrycznej cytowanej na str. 4 rozprawy. To ważna uwaga, bowiem nieformalnie wartość IF >5,0 odcina dzisiaj najwyższej impaktowane czasopisma kardiologiczne w Europie i na świecie, a do grona tego nadal nie należy żadne pismo wydawane w Polsce. Już ten fakt wysoko sytuje przedstawianą rozprawę.

Żyjemy w epoce ogromnego postępu w zakresie diagnostyki i leczenia

migotania przedsionków (AF), jednak nadal to optymalna stratyfikacja ryzyka udaru mózgu i lepsze, nowsze, skuteczniejsze, bezpieczniejsze doustne leczenie przeciwkrzepliwe są miarą naszego sukcesu terapeutycznego. Temat doktoratu jest więc tym samym na wskroś ważny i aktualny.

Układ rozprawy jest typowy, praca ma właściwą szatę graficzną, prawidłowy podział na rozdziały, towarzyszy jej krótki wybór piśmiennictwa (22 pozycje), które dodają się do 45 pozycji cytowanych w opublikowanych pracach. Z wykazem skrótów, streszczeniem w dwóch językach, wstępem, celami, opisem materiału, odbitkami ksero publikacji, omówieniem wyników oraz dodatkami zawiera zaledwie 46 stron. Pozostałe strony to oświadczenia współautorów prac. Podaję te szczegóły, aby dowieść, że można napisać wzorową rozprawę doktorską w kardiologii na 46 stronach. Nie ma potrzeby tworzyć opasłych tomów zalegających biblioteczne półki w czasach, gdy wiedza pędzi do przodu, a liczą się tylko i wyłącznie publikacje naukowe w największych bazach medycznych.

Praca powstała w oparciu o wyniki rejestru POL-AF, badania prospektywnego, wielośrodkowego, do którego włączono pacjentów z rozpoznaniem AF, hospitalizowanych w 10 ośrodkach kardiologicznych w Polsce w 2019 roku, a więc w okresie po nowych wytycznych i po szerokiej akcji edukacyjnej w zakresie stosowania nowszych doustnych antykoagulantów. Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych tych pacjentów oceniano na podstawie skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, również wprowadzonej w nowych wytycznych leczenia i zastępującej starą skalę CHADS<sub>2</sub>. Prezentowana rozprawa, w dwóch pracach oryginalnych odpowiada *de facto* na dwa podstawowe pytania:

1. Czy wynik skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc determinuje aktualnie zastosowanie leczenia przeciwkrzepliwego wśród polskich pacjentów z AF?
2. Dlaczego pacjenci z AF i wysokim ryzykiem zakrzepowo-zatorowym nie otrzymują leczenia przeciwkrzepliwego?

Warto już w tym miejscu recenzji zaznaczyć, że o ile pierwsze pytanie wydaje się retoryczne, uzyskane wyniki wcale nie potwierdzają podręcznikowej, nowej w kontekście wytycznych wiedzy, a paradoksalnie odmienne odpowiedzi na to retoryczne pytanie implikują postawienie drugiego pytania, na które pada odpowiedź w drugiej publikacji. To bardzo koherentna, wewnątrznie spójna koncepcja oryginalnego

badania, bo czymże innym jest nauka, jak nie zadawaniem pytań, na które uzyskuje się odpowiedzi, generujące kolejne pytania ... ta właśnie „elegancka forma” doktoratu podpowiada nam, że Doktorantka jest Osobą o znakomitym warsztacie naukowym i/lub ma znakomitego, wybitnego Promotora.

Cóż zatem dowiedzieliśmy w odpowiedzi na pytanie pierwsze? Analizując dane 3656 pacjentów okazało się, że wynik skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc nie był predyktorem stosowania doustnej antykoagulacji w AF, a inne zmienne (anemia, choroba nowotworowa) miały większy wpływ na podjęcie lub odstąpienie od wdrożenia leczenia przeciwkrzepliwego. W podgrupie 3614 pacjentów z AF wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych (średni wynik skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 4,7 punkta) aż u blisko 9% nie zastosowano doustnej antykoagulacji, a niezależnymi, silnymi predyktorami jej niezastosowania okazały się:

- Krwawienie wewnątrzczaszkowe
- Krwawienie z przewodu pokarmowego
- Choroba nowotworowa
- Hospitalizacja z powodu ostrego zespołu wieńcowego
- Anemia

Wyniki te wskazują, że nadal nie do końca optymalnie stosujemy doustną antykoagulację u pacjentów wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych w AF, a wiele sytuacji klinicznych wymienionych powyżej pozwala już na stosowanie nowoczesnych leków. Gatrany i ksabany – antagoniści czynnika X diametralnie zmieniły i poszerzyły spektrum leczonych pacjentów, a być może jeszcze poszerzymy te wskazania przy czekającej nas następnej rewolucji – wprowadzeniu doustnych antagonistów czynnika XI takich jak asundexian.

Jasno sformułowane cele dysertacji opisane są na str. 15, chociaż już stronę wcześniej padają zapewne ważniejsze słowa, wskazujące po co zrealizowano tę pracę: *„mimo jasno sprecyzowanych wytycznych określających zasady leczenia przeciwkrzepliwego obserwuje się niepełną ich realizację. Istotne znaczenie ma określenie jak w populacji polskich pacjentów z AF stosowana jest profilaktyka przeciwkrzepliwa i w jakim stopniu stosowana jest ona właściwie. Konieczne jest też zidentyfikowanie czynników predysponujących do podejmowania niewłaściwych decyzji terapeutycznych”*. Te trzy zdania opisują sens przedstawionej rozprawy lepiej niż cele szczegółowe.

Praca spełnia warunki samodzielnego rozwiązania ważnego problemu naukowego, a jej kliniczne, praktyczne implikacje wydają się bardzo duże dla polskiej kardiologii. Stąd też wnoszę o **wyróżnienie rozprawy, jako uzasadnienie podając, że mamy do czynienia z:**

- świetnie zaplanowane metodologicznie badaniem, zrealizowanym na dużym, wielotysięcznym materiale,
- najświeższymi, rzetelnie opracowanymi danymi, pozwalającymi na realne oszacowanie zasad stosowania profilaktyki przeciwkrzepliwej u osób z AF hospitalizowanych w Polsce,
- danymi przedstawionymi w oparciu o niewyselekcjonowaną grupę uczestników rejestru, a nie badania randomizowanego, co lepiej odzwierciedla praktykę (tzw. „real life scenario”),
- wzorcowo napisaną i realizowaną rozprawą doktorską – zapewne taką, do której podobna być każda procedowana w Collegium Medicum Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach,
- danymi, które są istotne klinicznie, znalazły uznanie międzynarodowe, publikację w piśmie z IF>5,0 i mają duży potencjał cytowalności

Włączone publikacje cyklu doktorskiego, jak wspomniałem, uznać można za wzorcowe. Omówienie publikacji cyklu składającego się na rozprawę doktorską jest poprawne, lapidarne, we właściwy sposób naświetla znaczenie podjętych badań, wspomniane wnioski wynikają jasno z przeprowadzonych analiz i niewątpliwie mają charakter pionierski i oryginalny. Dane przedstawione w pracy pobudziły mnie jednak do dalszych rozważań, stąd też ciekawy byłbym poznania opinii Doktorantki – w trakcie publicznej obrony rozprawy – dotyczącej następujących kwestii:

- do rejestru włączono 10 bardzo dobrych polskich oddziałów kardiologicznych – akademickich lub takich, które od dawna prowadzą liczne rejestry i badania kliniczne, są rozpoznawalne w kraju i cenione, jak oddział kierowany przez dr Małgorzatę Krzciuk, w którym afiliowana jest Doktorantka; czy zdaniem Doktorantki wyniki rejestru da się zatem prosto ekstrapolować na wszystkie inne polskie oddziały kardiologiczne i internistyczne?

- nawet jeżeli pozytywna odpowiedź padnie na pierwsze pytanie i przyjmiemy, że realnie około 90% pacjentów z AF leczonych jest prawidłowo przeciwkrzepliwie w polskich szpitalach, pomimo wszystkich ograniczeń wskazanych w pracy, jak dalece można, zdaniem Doktorantki, ekstrapolować te wyniki na całą polską populację pacjentów z AF nie trafiających do szpitali, w tym tych, leczonych tylko ambulatoryjnie czy przez lekarzy rodzinnych?
- która z sytuacji klinicznych predysponujących do niezalecenia doustnej antykoagulacji (ostry zespół wieńcowy, krwawienie z przewodu pokarmowego, krwawienie wewnątrzczaszkowe, anemia, choroba nowotworowa) wydaje się Doktorantce najpilniejsza w zakresie edukacji lekarzy i zmian postaw? Która najbardziej konfliktuje się z nowymi wytycznymi europejskimi?
- czy Doktorantka podziela pogląd podnoszony przez część ekspertów (np. włoskich), że skala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc nie ma najwyższej zdolności predykcyjnej w zakresie powikłań zakrzepowo-zatorowych i być może łatwiejsze byłoby podejmowanie właściwych decyzji o zastosowaniu antykoagulacji, gdy opierać się na takich systemach jak GARFIELD-AF Risk Calculator? Może wtedy wyniki adekwatnie podejmowanych decyzji terapeutycznych będą lepsze?

Nie mam żadnych uwag do przedstawionych danych, a zadane powyżej pytania służyć mają jedynie zaspokojeniu mojej ciekawości co do poglądów naukowych Doktorantki. Podsumowując moją ocenę przedstawionej do recenzji rozprawy doktorskiej, stwierdzam we wniosku końcowym, że rozprawa doktorska lek. Anny Szpotowicz p.t. „**Strategie postępowania i terapie przeciwkrzepliwe u chorych z migotaniem przedsionków**” stanowi rzetelne, ważne i pioniersko przeprowadzone wieloaspektowe badanie, a zatem składam przed Wysoką Radą Naukową Instytutu Nauk Medycznych CM UJK, która zaprosiła mnie do recenzji pismem z dnia 23.06.2022 (*uwaga: chociaż dr hab. med. prof. UJK Beata Kręcisz podpisana w tym piśmie jako przewodnicząca rady, uporczywie wpisuje datę 23.06.2021 – zapewniam, że recenzji nie pisałem ponad rok!*), wniosek o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu.

Oświadczam także, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z późn. zm., w tym z 2017 r., poz.1789, z późn. zm.), jak i w nowszych aktach prawnych, w tym: w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 roku (prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, Dz.U. z 30 sierpnia 2018 r. poz. 1668), Ustawie z dnia 21 kwietnia 2017 roku o zmianie ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym (Dz.U. z 28 kwietnia 2017 r, poz. 859) wraz z późn. zm. i obwieszczeniami w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy.

Prof. dr hab. n. med.  
**KRZYSZTOF J. FILIPIAK**  
specjalista chorób wewnętrznych  
specjalista hipertensjolog  
farmakolog kliniczny  
**KARDJOLOG**  
9714796

prof. dr hab. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC