

;

## **Recenzja**

osiągnięcia naukowego „Elektrofizjologiczne właściwości oraz efektywność i bezpieczeństwo dożylnego stosowania antazoliny u pacjentów z epizodem migotania przedsionków trwającym <48h” oraz dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego dr n. med. Michała Mirosława Farkowskiego.

### **A. Informacje ogólne**

Dr med. Michał Mirosław Farkowski jest absolwentem Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie – dyplom lekarza medycyny otrzymał w 2007 roku.

#### **Zatrudnienie:**

- Agencja Oceny Technologii Medycznych (analityk) – 2007-2011;
- II Klinika Choroby Wieńcowej Instytutu Kardiologii w Warszawie – 2009-2019;
- II Klinika Zaburzeń Rytmu Serca Narodowego Instytutu Kardiologii w Warszawie – od 2020 do nadal

#### **Specjalizacje:**

- Choroby wewnętrzne - 2014;
- Kardiologia - 2017;
- Ekspert Elektrofizjologii Sekcji Rytmu Serca PTK - 2019;
- Ekspert Elektrofizjologii Europejskiej Asocjacji Rytmu Serca (*European Heart Rhythm Association, EHRA*) - 2019

#### **Szkolenia zagraniczne:**

- 3-miesięczne szkolenie, głównie w zakresie elektrofizjologii klinicznej w wiodącej w świecie Pracowni Elektrofizjologii w Klinice Kardiologii Instytutu Klinicznej i Eksperymentalnej Medycyny (IKEM) w Pradze u prof. Josefa Kautznera, oprócz szkolenia zawodowego podjęto współpracę naukową – 2018

#### **Doktorat :**

„Objawy towarzyszące arytmii, jakość życia oraz koszty opieki zdrowotnej wśród kobiet i mężczyzn z częstoskurczami nadkomorowymi, kierowanych do ablacji przeznaczyniowej” – 2015

## **B. Osiągnięcie naukowe stanowiące znaczący wkład naukowy Habilitanta – dzieło habilitacyjne**

Jest to cykl 4 prac o zbiorczym tytule: „Elektrofizjologiczne właściwości oraz efektywność i bezpieczeństwo dożylnego stosowania antazoliny u pacjentów z epizodem migotania przedsionków trwającym <48h”.

Łączny IF tych prac – 13,722, punktacja MNiSW - 184.

Prace opublikowano w latach 2016-2019 w następujących czasopismach: Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej, Europace, Cardiovascular Therapeutics, British Journal of Clinical Pharmacology. W 3 z nich Habilitant jest pierwszym autorem, a w 1 drugim autorem, równocześnie autorem korespondencyjnym.

Migotanie przedsionków (*atrial fibrillation*, AF) stwarza jedną z najpoważniejszych epidemii wśród chorób kardiologicznych. Dotychczas uważano, że w Polsce mamy ok. 300 tys. chorych z tą arytmia. W oparciu o dane epidemiologiczne pochodzące z kilku krajów Unii Europejskiej szacowano później, że liczba ta jest najpewniej większa i wynosi 600-700 tys. Aktualnie poznaliśmy wyniki badania NOMED-AF - pierwszego badania epidemiologicznego oceniającego występowanie AF w Polsce w populacji w wieku  $\geq 65$  lat. U wybranych losowo 3014 osób prowadzono miesięczne monitorowanie rytmu serca przy użyciu specjalnie do tego celu skonstruowanej kamizelki. Stwierdzono migotanie u 22,6% badanych, u starszych jeszcze częściej (25-30%). Ostatecznie oszacowano, że w naszym kraju tylko w populacji w wieku  $\geq 65$  lat AF dotyczy aż 1 250 tys. osób.

Napadowe AF jest najczęstszą postacią tej arytmii. Charakterystyczną jego cechą jest zazwyczaj objawowy przebieg, sprowadzający chorego do różnych placówek służby zdrowia – najczęściej jest to Szpitalny Oddział Ratunkowy (SOR) lub szpitalna Izba Przyjęć. Jeśli napad AF jest krótkotrwały (<48h) i nie mija spontanicznie (mimo zastosowania leku kontrolującego tachyarytmię), wówczas podejmuje się decyzję o wykonaniu kardiowersji, najczęściej farmakologicznej. Wybór leków

antyarytmicznych dostępnych w Polsce mogących znaleźć zastosowanie w takiej sytuacji jest nieduży. Propafenon może być użyty jedynie u pacjentów bez choroby strukturalnej lub niedokrwiennej serca. Z kolei amiodaron, który jest preferowany u chorych z niewydolnością serca, działa ze znacznym opóźnieniem, często >12h. Z tych powodów od kilku już lat pojawiło się w Polsce zainteresowanie antazoliną, lekiem przeciwalergicznym pierwszej generacji, dla której wykazano działanie antyarytmiczne przydatne w leczeniu napadu AF. Problem ten podejmowano w kilku ośrodkach, potwierdzając takie obserwacje. Najczęściej były to jednak badania retrospektywne, jednoośrodkowe. Lek nie znalazł się dotąd w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology, ESC*) jako zalecany do przeprowadzenia kardiowersji farmakologicznej AF.

Dlatego uważam, że dr Michał Farkowski i wsp. podjęli bardzo ważne i dobrze zaplanowane, kompleksowe, w dużym stopniu prospektywne badania nad rolą antazoliny w leczeniu interwencyjnym napadu AF. Wyniki tych działań zawarto w "dziele habilitacyjnym". Osobiście włączyłabym do tego cyklu pracę Farkowskiego i wsp. opublikowaną w *Trials* i zawierającą protokół badania AnPAF. Ograniczeniem była najpewniej data publikacji (2012 r) czyli przed Doktoratem.

Największą wartość w tym cyklu ma dla mnie samo badanie AnPAF, opublikowane w Europace w 2017 roku. Jest to badanie jednoośrodkowe, ale randomizowane, z podwójnym zaślepieniem, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo antazoliny *iv* i placebo dla kardiowersji AF trwającego <48h. Pierwszorzędownym punktem końcowym była konwersja AF do rytmu zatokowego w czasie 1,5h obserwacji. Rytm zatokowy powrócił u 72,2% leczonych antazoliną, a jedynie u 10,5% chorych otrzymujących placebo ( $p < 0,0001$ ). Kolejną bardzo ważną obserwacją był stosunkowo krótki czas do konwersji rytmu – mediana wyniosła 16 min. Nie stwierdzono niepokojących objawów niepożądanych. Jedynie jeden chory wymagał hospitalizacji z powodu zresztą łagodnego zaostrzenia niewydolności serca.

Oczywiście, wstępem do przeprowadzenia badania AnPAF musiało być badanie retrospektywne, podsumowujące efekty leczenia interwencyjnego antazoliną wśród chorych z napadem AF, leczonych w izbie przyjęć ośrodka w latach 2008-2012. Badanie przeprowadzono w ramach projektu AntaED. Efekty leczenia antazoliną odniesiono do propafenonu. Przeanalizowano 432 kardiowersje: 334 w grupie antazoliny i 98 w grupie propafenonu. Antazolina była skuteczniejsza ( $p = 0,0022$ ), a jej użycie wiązało się z mniejszą liczbą hospitalizacji. Rzeczywiście, taka

retrospektywna analiza uzasadniała podjęcie prospektywnego badania AnPAF.

Drugim badaniem wykonanym w ramach projektu AntaED była ocena skuteczności i bezpieczeństwa antazoliny w leczeniu napadu AF w subpopulacji pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym. Jest to szczególna grupa chorych, u których przeciwwskazane jest stosowanie propafenonu. Było to badanie retrospektywne i objęło chorych leczonych w izbie przyjęć ośrodka w latach 2008-2012. Kardiowersję z użyciem antazoliny przeprowadzono u 138 pacjentów z chorobą wieńcową, a u 196 pacjentów bez tej choroby. Efektywność antazoliny była nawet większa wśród osób z chorobą wieńcową. Rezultaty leczenia były podobne u pacjentów z przebyłym zawałem serca lub bez zawału. Najważniejsze wydaje się być stwierdzenie zadawalającego bezpieczeństwa takiego leczenia w przypadku pacjentów z chorobą wieńcową, nawet po zawale serca.

Najświeższa publikacja w serii "dzieło habilitacyjne" czyli badanie AntaEP dotyczy ciekawego naukowo, ale także ważnego dla praktyki klinicznej zastosowania antazoliny w leczeniu epizodów AF występujących w trakcie zabiegu ablacji migotania przedsionków. Istotna była ocena skuteczności leku w przerywaniu tych arytmii. Ważniejsze było jednak określenie wpływu antazoliny na różne właściwości elektrofizjologiczne serca, w tym na przewodzenie z żył płucnych do lewego przedsionka. Wykazano, że nie zmieniała ona przewodzenia żylno-predsionkowego ani przedsionkowo-żylnego. Oznacza to, że interwencyjne podanie antazoliny nie utrudni interpretacji efektu samej ablacji. Przy okazji wzmogacono też naszą wiedzę na temat wpływu antazoliny na inne parametry elektrofizjologiczne serca.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że przedstawiony cykl prac jest bardzo spójny tematycznie i poświęcony kompleksowej ocenie zastosowania antazoliny w leczeniu napadów AF trwających <48h. Badania przeprowadzono w trybie retrospektywnym w dużych populacjach chorych, ale także prospektywnie, z zastosowaniem randomizacji wobec placebo. Wyniki tych badań opublikowano w dobrze notowanych czasopismach międzynarodowych. Warto też dodać, że Habilitant przedstawiał je również w trakcie znaczących kongresów międzynarodowych, co czasem jest trudniejsze do osiągnięcia niż publikacja. Miało to miejsce w trakcie takich kongresów jak: Europace – Cardioslim (Wiedeń, 2017), kongresy European Society of Cardiology (Londyn, 2015 i Barcelona, 2017).

Udział Habilitanta we wszystkich omówionych pracach jest dominujący. Dzięki tym badaniom nasza wiedza na temat zastosowania anatazolinu znacząco wzbogaciła się. Wiemy, że:

- lek cechuje się dużą skutecznością w konwersji AF do rytmu zatokowego,
- działanie następuje szybko,
- duże objawy niepożądane są rzadkie,
- lek najpewniej można stosować w postępowaniu doraźnym także u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym.
- lek posiada korzystną charakterystykę dla przerywania epizodów AF występujących w trakcie zabiegu ablacji migotania.

Pojawia się nadzieja, że w oparciu o wyniki tych badań opublikowanych w znaczących czasopismach międzynarodowych lek znajdzie w końcu swoje zasłużone miejsce wśród antyarytmików zalecanych w oficjalnych dokumentach eksperckich.

### **C. Dorobek naukowy**

wg analizy bibliometrycznej Biblioteki Naukowej Narodowego Instytutu Kardiologii

#### **Dorobek naukowy przed Doktoratem**

Dr n med. Michał Farkowski przed Doktoratem opublikował 20 prac, z których 5 to prace oryginalne. Łączny IF tego dorobku wynosi 11,624, a punktacja wg MNiSW 165.

#### **Dorobek naukowy po Doktoracie**

Dorobek naukowy, który powstał w tym stosunkowo krótkim okresie jest duży i wartościowy. W tych latach dr Michał Farkowski opublikował, poza pracami wchodzącymi w skład dzieła habilitacyjnego, 29 prac pełno tekstowych, w tym 12 prac oryginalnych (IF -26,37), kazuistyczne – 2 (IF - 1,674), poglądowe – 7 (IF - 2,68), monografie (atlas EKG oraz słownik jakości życia) – 2. Ponadto wymienić należy: list do redakcji (IF - 2,91) oraz 6 prac popularno-naukowych i komentarzy.

W 16 przypadkach publikacje Habilitanta dotyczyły czasopism z IF, a dr Farkowski był pierwszym autorem.

Łączny IF dorobku po Doktoracie wynosi 30,724, punktacja wg MNiSW 742

**Podsumowanie dorobku naukowego przed i po Doktoracie, łącznie z publikacjami wchodzących w skład dzieła habilitacyjnego**

Punktacja IF: 56,070, punktacja MNiSW: 1092

Indeks h: 6 i liczba cytowań: 100 (79 bez autocytowań)

Publikacje Habilitanta ukazały się w takich ważnych międzynarodowych czasopismach jak: Europace (formalny organ European Heart Rhythm Association) - 4-krotnie, Trials - 2-krotnie, Journal of Cardiovascular Electrophysiology – 2-krotnie, Acta Cardiologica, Cardiology Journal, Annals of Transplantation, Cardiovascular Therapeutics, British Journal of Clinical Pharmacology, Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology, Kardiologia Polska, Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej, Heart and Lung, W Dobrym Rytmie.

Uzupełnieniem tego dorobku są także dość liczne komunikaty na zjazdach krajowych i zagranicznych.

Dorobek naukowy dr med. Michała Farkowskiego poza dziełem habilitacyjnym jest rzeczywiście bogaty i bardzo zwarty tematycznie. Koncentruje się wokół problematyki zaburzeń rytmu serca i dotyczy m. in. takich zagadnień jak:

- Jakość życia chorych z zaburzeniami rytmu serca – efekt ablacji arytmii komorowych z drogi odpływu u pacjentów bez choroby strukturalnej serca (Acta Cardiologica) oraz u chorych z AVNRT i AVRT (Europace), ocena kwestionariuszowa objawów arytmii (Kardiologia Polska);
- Analizy kosztowe leczenia chorych z arytmiami (Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology);
- Algorytmy oceny lokalizacji ogniska arytmogennego u pacjentów z zaburzeniami rytmu z drogi odpływu (Europace, Cardiology Journal);
- Migotanie przedsionków: ładunek arytmii, skrzeplina w uszku lewego przedsionka (Europace, Kardiologia Polska);
- Techniki ablacji zaburzeń rytmu serca (Kardiologia Polska).

- Optymalizacja elektrostymulacji serca (Journal of Cardiovascular Electrophysiology);
- Powikłania u chorych z wszczepionymi urządzeniami do elektroterapii serca (Kardiologia Polska, Scandinavian Cardiovascular Journal).

#### **D. Działalność dydaktyczno-wychowawcza**

Habilitant jest znanym i cenionym dydaktykiem w szkoleniu podyplomowym.

Dotyczy to:

- kursów dla lekarzy – wiodąca pozycja to „Praktyczny kurs EKG” organizowany we współpracy z PZWL (kierownik naukowy kursu i wykładowca);
- konferencji naukowo-szkoleniowych (np. Polstim – konferencje Sekcji Rytmu Serca PTK), osobiście wielokrotnie byłem słuchaczem – niezwykle wartościowe wykłady (!). Dr Farkowski był także zapraszany do prezentacji wykładów w trakcie różnych spotkań zagranicznych, takich jak przykładowo: European Heart Rhythm Association Summit, Sophia Antipolis, Francja – 2018, Central European Arrhythmia Policy Symposium, Budapeszt, Węgry – 2019;
- portalu i czasopisma edukacyjnego „W Dobrym Rytmie”, autor bardzo licznych i cennych artykułów, kursów szkoleniowych oraz przeglądów piśmiennictwa;
- współtworzenia kolumny „Vademecum lekarza praktyka” w czasopiśmie „Świat Lekarza”.

Habilitant był pomocniczym promotorem w przewodzie doktorskim dr Marcina Podgórskiego prowadzonym na Wydziale Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego „Pacjent 60+ w praktyce śmigłowiec Służby Ratownictwa Medycznego w Polsce” – 1019 r .

#### **E. Działalność organizacyjna**

Habilitant jest członkiem następujących towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne;
  - Sekcja Rytmu Serca PTK

- Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne.

Dr med. Michał Farkowski pełni lub pełnił szereg funkcji organizacyjnych:

- Analityk w Agencji Oceny Technologii Medycznych – 2007-2011;
- Członek zarządu Sekcji Rytmu Serca PTK (kadencje 2017-2019, 2019-2021) – funkcja z wyboru;
- Sekretarz zarządu Sekcji Rytmu Serca PTK w kadencji 2017-2019.
- Członek Komitetu Naukowego Konferencji Sekcji Rytmu Serca Polstim 2018, 2019, 2020;
- Członek Komitetu Inicjatyw Naukowych EHRA (European Heart Rhythm Association Scientific Committee) – 2018-2020. Opiniował projekty STEER-AF i EHRA-PATHS. Projektodawca i koordynator projektu poświęconego ocenie występowania skrzepliny w uszku lewego przedsionka u chorych z AF leczonych przeciwkrzepliwie.

Dr Farkowski jest dwukrotnym laureatem nagrody Dyrektora Instytutu Kardiologii za działalność naukową – publikacje: *Trials* (2012) i *Europace* (2014).

## **Podsumowanie**

W podsumowaniu mojej recenzji chciałabym stwierdzić, że dr n. med. Michał Mirosław Farkowski jest doświadczonym i aktywnym badaczem. Cykl prac będącym tzw. osiągnięciem naukowym może stanowić wzorzec dla innych badaczy, jak takie dzieło habilitacyjne powinno wyglądać. Jest spójny tematycznie i dotyczy właściwości elektrofizjologicznych, efektywności klinicznej i bezpieczeństwa antazoliny w leczeniu chorych z napadowym migotaniem przedsionków. Udział Habilitanta we wszystkich tych pracach jest dominujący. Kandydat przedstawił oryginalne dzieło, którego tematyka i uzyskane wyniki są autentycznie nowatorskie w skali światowej. Z wielką przyjemnością stwierdzam, że wobec niedostatku wiedzy na ten temat oceniany cykl publikacji ma znaczące walory poznawcze, a przede wszystkim praktyczne. Przeprowadzone analizy w trybie retrospektywnym i prospektywnym, w różnych subpopulacjach chorych z AF, a przede wszystkim



pozytywne wyniki badań, stwarzają nową perspektywę rozszerzenia skromnej puli leków antyarytmicznych stosowanych do kardiowersji AF. Umożliwi to najpewniej międzynarodową karierę tego leku. Uważam jednoznacznie, że spełnione zostały ustawowe warunki dla osiągnięcia naukowego, które ma być podstawą ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego.

Poza cyklem prac stanowiących dzieło habilitacyjne dr Farkowski posiada bogaty i w dużym stopniu międzynarodowy dorobek naukowy. Należy podkreślić, że tematyka prowadzonych przez Habilitanta badań nie jest rozproszona, lecz w całości koncentruje się na zaburzeniach rytmu serca i elektroterapii w kardiologii. Dzięki tym publikacjom, a także wystąpieniom na międzynarodowych konferencjach naukowych Habilitant stał się znaną postacią w gronie ekspertów międzynarodowych. Dzięki temu został członkiem Komitetu Inicjatyw Naukowych Europejskiej Asocjacji Rytmu Serca, a czynnym działaniem w tym gremium potwierdził swoją wartość.

Dr n. med. Michał Mirosław Farkowski jest nie tylko zaawansowanym badaczem, ale również wyśmienitym lekarzem praktykiem. Znane są jego umiejętności i doświadczenie w wykonywaniu pełnego wachlarza zabiegów ablacji w różnych zaburzeniach rytmu serca, także tych złożonych i trudnych w leczeniu. Potwierdzeniem jest z pewnością uzyskanie certyfikatu Eksperta Elektrofizjologii Sekcji Rytmu Serca PTK, a przede wszystkim certyfikatu Eksperta Elektrofizjologii Europejskiej Asocjacji Rytmu Serca, którego uzyskanie wiązało się m. in. ze zdaniem egzaminu europejskiego.

Dlatego zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Kardiologii o dopuszczenie dr n. med. Michała Mirosława Farkowskiego do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Katowice, 2.01.2021

Prof. dr hab. Maria Trusz-Gluza

