



WARSZAWSKI
UNIwersytet
MEDYCZNY

I KATEDRA I KLINIKA KARDIOLOGII

Warszawa, 19 stycznia 2023 roku

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Sebastiana Kołowacika

Pogorszenie funkcji nerek w trakcie hospitalizacji jako istotny czynnik ryzyka ponownej hospitalizacji oraz ważny element rokowania pacjentów z niewydolnością serca

Niewydolność serca (*heart failure*, HF) stanowi rosnący problem zdrowotny, społeczny i ekonomiczny – zarówno w Polsce, jak i na świecie. Rokowanie w zaawansowanej HF jest gorsze niż w wielu nowotworach złośliwych. Ponadto HF należy do najczęstszych przyczyn hospitalizacji u osób powyżej 65 roku życia. Spośród pacjentów hospitalizowanych z powodu HF niemal jedna czwarta umiera w ciągu roku od hospitalizacji. Przewlekła choroba nerek należy do najczęstszych schorzeń współistniejących z HF, a wielokierunkowy związek HF z upośledzeniem funkcji nerek jest opisywany jako zespół sercowo-nerkowy. Pogorszenie funkcji nerek może być zarówno przyczyną zaostrzenia objawów HF, jak i konsekwencją ostrej HF, do której doprowadziły inne przyczyny. Do pogorszenia funkcji nerek (*worsening renal function*, WRF) w trakcie hospitalizacji z powodu HF może dojść zarówno na skutek spadku rzutu serca i/lub zastoju w krążeniu dużym, jak i w wyniku intensywnego leczenia diuretycznego, stanowiącego podstawę terapii ostrej HF. Dlatego regularne monitorowanie funkcji nerek należy do standardów postępowania u pacjentów hospitalizowanych z powodu HF. Ponadto stosowanie leków poprawiających rokowanie w HF z obniżoną frakcją wyrzutową (leków blokujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, ARNI, inhibitorów SGLT2) również wiąże się z początkowym zmniejszeniem wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR), choć jest to wynik ich działania wazoaktywnego, prowadzący długofalowo do wolniejszej utraty kłębuszków nerkowych i spowolnienia progresji niewydolności nerek. W świetle powyższych rozważań, **temat pracy** lek. Sebastiana Kołowacika oceniam jako bardzo aktualny, ważny poznawczo i mający istotne implikacje kliniczne.

Praca posiada typowy dla rozprawy doktorskiej układ, obejmuje 146 stron, 17 tabel i 21 rycin. Bibliografia zawiera 197 pozycji piśmiennictwa. Całość została zredagowana poprawnie i starannie.

Tytuł pracy właściwie odzwierciedla treść rozprawy.

Wstęp, choć nieco zbyt obszerny, stanowi jednak wartościowy element rozprawy, w którym Doktorant uzasadnia podjęcie tematu badawczego, odnosząc się do definicji i klasyfikacji ostrej HF, rokowania w tej grupie chorych, a także patofizjologii, definicji i typów zespołu sercowo-nerkowego. Pewne części wstępu, np. te dotyczące epidemiologii czy etiologii HF nie są jednak niezbędne, biorąc pod uwagę tematykę pracy.

Celem naukowym pracy była ocena wpływu pogorszenia funkcji nerek na rokowanie i czas do ponownej hospitalizacji oraz stworzenie metod stratyfikacji ryzyka z wykorzystaniem parametrów opisujących dynamikę pogorszenia funkcji nerek u pacjentów hospitalizowanych z powodu zaostrzenia objawów HF.

Materiał i metody zostały opisane bardzo starannie. Trafnie dobrane kryteria wyłączenia umożliwiły objęcie badaniem względnie homogenicznej grupy pacjentów. Na uwagę zasługuje także staranne opisanie sposobu oceny dynamiki zmian parametrów nerkowych, a także długi czas obserwacji pacjentów. Metody statystyczne zostały dobrane prawidłowo.

Wyniki zostały starannie przedstawione w oparciu o liczne tabele i ryciny. Ograniczeniem badania była mała liczebność grupy (69 pacjentów), co zresztą zostało wymienione w podrozdziale „Ograniczenia badania” przez samego Doktoranta. Zwraca uwagę porównywalna liczba kobiet i mężczyzn w badanej grupie, co zapewne wynika z wysokiej średniej wieku pacjentów włączonych do badania (79 lat) i stosunkowo dużego odsetka (39%) pacjentów z HF z zachowaną frakcją wyrzutową. Proporcje poszczególnych typów HF (z obniżoną, łagodnie obniżoną i zachowaną frakcją wyrzutową) w badaniu kształtowały się dosyć nietypowo (odpowiednio 29, 32 i 39%) – z reguły pacjenci z HF z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową (41-49%) stanowią najmniej liczną podgrupę chorych. Taka struktura badanej populacji może być uznana za atut badania, z drugiej strony rodzi pytanie - **czy w opinii Doktoranta wyniki badania można także odnosić do populacji młodszych pacjentów z zaostrzeniem HF z obniżoną frakcją wyrzutową?**

Na podkreślenie zasługuje podjęcie próby stratyfikacji ryzyka zgonu i ponownej hospitalizacji z powodu HF w oparciu o parametry nerkowe oraz uważna analiza licznych parametrów zależnych od funkcji nerek i leczenia diuretycznego (zmian stężenia sodu, potasu i chloru w osoczu w trakcie hospitalizacji), natomiast można było nieco więcej miejsca poświęcić chorobom towarzyszącym, zwłaszcza tym, które mogą mieć wpływ na funkcję nerek i/lub rokowanie odległe. Analiza wyników nasuwa drobne uwagi edytorskie, np. nie ma potrzeby podawania wartości procentowych lub wielu wartości parametrycznych (np. GFR) do dwóch miejsc po przecinku (w przypadku wartości powyżej 10 zaokrąglenie do pełnej wartości jest bardziej przejrzyste dla odbiorcy), w tabeli 8 podano wskaźnik BMI przy przyjęciu (w okresie zaostrzenia objawów HF, a zatem często również w momencie przewodnienia), rozbieżność między tabelą 8 a tekstem w zakresie liczby i odsetka pacjentów ze WRF stwierdzonym na podstawie wzrostu stężenia kreatyniny (12% w tabeli, 32% w tekście – ze streszczenia wynika, że ta druga wartość jest prawidłowa), zdanie za długą tabelą odnoszące się do tekstu przed tabelą („Przy czym ponownej hospitalizacji z powodu HF doświadczyło w tym czasie...” – trudno się szybko zorientować, o jaki czas chodzi), niektóre tabele można by było skrócić, przez co mogłyby być bardziej czytelne (np. tabela 9), pewne niezręczności językowe („wzrost najwyższego stężenia sodu”). Powyższe, drobne uwagi nie mają wpływu na całościowy pozytywny odbiór pracy.

Wątpliwości może natomiast budzić opieranie wniosków co do wpływu pogorszenia funkcji nerek na rokowanie odległe na wynikach analiz jednoczynnikowych: tabela 10 i 12 przedstawiają, jak wynika z opisu, analizy jednoczynnikowe, jednak zatytułowane są jako analizy „niezależnych” czynników predykcyjnych i tak też potem te czynniki są opisywane w tekście (jako „niezależne” predyktory). Oczywiście, zrozumiałe jest, że w tak małej grupie chorych przeprowadzenie rozbudowanej analizy wieloczynnikowej nie jest możliwe. Jednak w mojej opinii znaczną część zmiennych z tabel 10 i 12 można by pominąć, dotyczy to m.in. niektórych parametrów z badań dodatkowych, a także stosowanego leczenia, zwłaszcza niezwiązanego z HF (trudno zresztą wyciągać wnioski dotyczące wpływu danej terapii na rokowanie na podstawie badania obserwacyjnego). Ograniczenie liczby analizowanych zmiennych umożliwiłoby przeprowadzenie analizy wieloczynnikowej, a przez to zwiększenie wiarygodności prezentowanych wniosków.

W oparciu o analizę wyników nasuwają mi się następujące pytania do Doktoranta:

- Czy zidentyfikowano predyktory pogorszenia funkcji nerek w trakcie hospitalizacji w badanej populacji?

- Czy rodzaj, intensywność, ale i skuteczność leczenia diuretycznego (mierzona np. stopniem redukcji masy ciała, stopniem poprawy klinicznej czy stopniem redukcji stężeń peptydów natriuretycznych) miała związek z pogorszeniem funkcji nerek? Są prace, które pokazują, że u pacjentów, u których przy pomocy intensywnego leczenia odwadniającego udało się osiągnąć większą poprawę kliniczną / większą redukcję zastoju, częściej obserwuje się przejściowe pogorszenie funkcji nerek w trakcie hospitalizacji, co jednak nie wpływa niekorzystnie na rokowanie długoterminowe. Nasuwa się zatem pytanie, **jak odróżnić takich pacjentów od chorych, u których pogorszenie funkcji nerek w trakcie hospitalizacji będzie wykładnikiem zwiększonego ryzyka późniejszych zdarzeń?**

Powyższe pytania są jedynie wyrazem zainteresowania Recenzentki tematem poruszonym przez Doktoranta.

Dyskusja odnosi się do głównych wyników badania, uwzględnia również **Ograniczenia badania**. **Wnioski** odnoszą się do sformułowanych wyjściowo celów badania. **Streszczenia** w języku polskim i angielskim podsumowują najważniejsze aspekty rozprawy.

Przedstawioną do recenzji pracę oceniam pozytywnie, a jej tematykę uważam za niezwykle ważną dla praktyki klinicznej. Uzyskane przez Doktoranta wyniki mogą stać się wstępem do dalszym badań i rozważań, chociażby takich, czy wystąpienie WRF pod wpływem intensywnego leczenia diuretycznego w trakcie hospitalizacji z powodu zaostrzenia objawów HF wiąże się z szybszą progresją choroby nerek w obserwacji odległej. Bardzo ciekawe są przeprowadzone przez Doktoranta analizy dotyczące dynamiki stężenia kreatyniny, mocznika i innych parametrów nerkowych. Należy podkreślić, że swoje badania Doktorant prowadził pod kierunkiem Pana Profesora Jarosława Drożdża – międzynarodowego Eksperta w zakresie niewydolności serca, inicjatora i koordynatora prestiżowych rejestrów HF, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie kardiologii. Kierowany przez Pana Profesora ośrodek, w którym Doktorant prowadził swoje badania, należy do wiodących polskich ośrodków kardiologicznych, którego ranga i wysoki poziom naukowy stanowią gwarancję poprawności badawczej i rzetelności naukowej.

Podsumowując, przedstawiona do recenzji rozprawa stanowi oryginalne dokonanie Doktoranta i świadczy o dobrym opanowaniu warsztatu pracy naukowej, wymaganym od kandydata na stopień doktora nauk medycznych.

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 Nauk Medycznych Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z prośbą o dopuszczenie lek. Sebastiana Kołowacika do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



dr hab. n. med. Agnieszka Kapłon-Cieślicka

I Katedra i Klinika Kardiologii

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Dziedkanat Wydziału Lekarskiego UM w Łodzi
wpłynęło dnia 10.02.2023
podpis Z.U.