



UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Wydział Lekarski
Instytut Chorób Serca
Katedra Kardiologii
Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej
Dr hab. Robert Zymliński

Wrocław, 11.12.2022

Ocena rozprawy doktorskiej

Lek. med. Sebastian Kołowacik

pt. „Pogorszenie funkcji nerek w trakcie hospitalizacji, jako istotny czynnik ryzyka ponownej hospitalizacji oraz ważny element rokowania pacjentów z niewydolnością serca ”

PROMOTOR

Prof. dr hab. n. med Jarosław Drożdż

Pracę wykonano w II Klinice Kardiologii Katedry Kardiologii, Kardiochirurgii i Chorób Naczyń Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Niewydolność serca (NS) pozostaje jednym z najpoważniejszych schorzeń w historii naturalnej chorób człowieka. Rokowanie zwłaszcza w ostrej postaci tej choroby pozostaje niekorzystne, a u wielu chorych 5-letnie przeżycie jest krótsze niż w przypadku najczęstszych schorzeń nowotworowych. Rozpoznanie zespołu sercowo- nerkowego (CRS, cardio-renal syndrome) pozostaje niezmiennie dużym wyzwaniem w codziennej praktyce klinicznej. Pomimo tego, że już w 2010 roku grupa ekspertów zaproponowała wyodrębnienie 5 podtypów CRS w zależności od tego, który narząd pierwotnie objęty jest patologią oraz czy ma ona charakter ostrej czy przewlekłej patofizjologia tego schorzenia nie jest w pełni poznana.

Przewlekła choroba nerek i niewydolności serca poza częstym współwystępowaniem mają także wspólne czynniki ryzyka. Obecność choroby nerek może pogarszać czynność układu krążenia, wywołując nadciśnienie i zwapnienia naczyń. Patofizjologia CRS jest wyjątkowo- złożona, a liczne mechanizmy są ze sobą ściśle powiązane, często mają charakter jatrogennej zależności te poza interakcją czysto hemodynamiczną, obejmują także bardzo złożone zaburzenia na poziomie neurohormonalnym. Niewydolność serca może pogarszać czynność nerek poprzez efekty niekontrolowanej aktywacji neurohormonalnej i zapalnej, zwiększone ciśnienie żylnie oraz hipoperfuzję. Ważną rolę w patogenezie zespołu sercowo- nerkowego odgrywają prawdopodobnie stres oksydacyjny i włóknienie. Obecność postępującej dysfunkcji nerek wydają się częstsze w niewydolności serca z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory niż w niewydolności serca z zachowaną funkcją skurczową lewej komory

Kumulacja dysfunkcji tych narządów zarówno o charakterze ostrym jak i przewlekłym ma bardzo istotny, niekorzystny wpływ na rokowanie krótkoterminowe i odległe. Przewlekła choroba nerek jest ważnym niezależnym wyznacznikiem zwiększonej umieralności i chorobowości u chorych z niewydolnością serca. Niezależnie od tego, że dane literaturowe sugerują słabszy związek CRS z gorszym rokowaniem w niewydolności serca z zachowaną w porównaniu do chorych z upośledzoną funkcją lewej komory rokowanie to jest istotnie gorsze w stosunku do losów chorych bez współistniejącej dysfunkcji nerek

Z praktycznego punktu widzenia jednym a najważniejszych problemów pozostaje brak ściśle określonych wytycznych, dotyczących postępowania w tym zespole klinicznym. Paradoksalnie pacjenci z upośledzoną funkcją nerek, stanowiący istotny odsetek tej populacji są wykluczani z badań klinicznych, które stanowią podstawę tworzenia zaleceń. Dowodem tego jest brak opartych o EBM protokołów dotyczących optymalnego dawkowania diuretyków, które stanowią fundamentalną linię terapii.

Bardzo istotne jest nie tyle potwierdzenie istnienia zespołu sercowo-nerkowego ile jego wczesne wykrycie, które zwiększa szansę na wdrożenie prewencji progresji choroby. Rozpoznanie zespołu sercowo-nerkowego opiera się na wykorzystaniu klasycznych biomarkerów. Mają one jednak znane ograniczenia, stąd też wyjątkowo atrakcyjne wydaje się wykorzystanie w tym celu markerów wczesnego uszkodzenia nerek, takich jak: lipokalina neutrofilowa związana z żelatynazą (NGAL), cząsteczka 1 uszkodzenia nerek (KIM-1) czy cystatyna C (CysC). Substancje te mogą odgrywać istotną rolę w identyfikacji chorych

wysokiego ryzyka i pozwalać na wcześniejsze modyfikowanie leczenia. Np. w przypadku nadmiernego odwodnienia w przebiegu zbyt agresywnej terapii umożliwia to szybszą modyfikację strategii leczenia pozwalając na prewencję pełnoobjawowego CRS. Wzrost stężenia NGAL w surowicy wyprzedza podwyższenie stężenia kreatyniny średnio o 48–72 godzin, co pozwala na wczesną identyfikację czynnika uszkodzającego oraz jego eliminację. Pomiar stężenia wczesnych biomarkerów, nie zastąpi pomiaru stężenia kreatyniny, może być jednak użyteczny we wczesnej diagnostyce i leczeniu rozwijającego się CRS.

Pomimo dysponowania licznymi danymi dotychczas nie opracowano dotychczas skutecznej metody fenotypowania dedykowanej pacjentom z zespołem sercowo-nerkowym opartej na parametrach klinicznych oraz kompleksowej wielomarkerowej strategii pozwalającej na obiektywne monitorowanie, stratyfikację ryzyka oraz ocenę efektywności i bezpieczeństwa terapii.

Stąd też istnieje uzasadniona potrzeba prowadzenia badań w tym obszarze, które mogą wpłynąć na lepsze zrozumienie zaburzeń stojących u podstawy rozwoju i progresji CRS

W obliczu uwarunkowań rozprawa doktorska lek. med. Sebastiana Kołowacika wydaje się szczególnie ważna i może stanowić istotny wkład w poszerzeniu wiedzy o zespole serowo-nerkowym.

Lek med. Sebastiana Kołowacik zdefiniował następujące główne cele badawcze:

- Ocena wpływu pogorszenia funkcji nerek oraz wybranych czynników ryzyka na rokowanie pacjentów poddanych hospitalizacji z powodu zdekompensowanej niewydolności serca.
- Stworzenie metody stratyfikacji ryzyka zgonu z wykorzystaniem parametrów opisujących dynamikę pogorszenia funkcji nerek u chorych ze zdekompensowaną niewydolnością serca.
- Ocena wpływu pogorszenia funkcji nerek oraz wybranych czynników ryzyka na czas do ponownej hospitalizacji u pacjentów poddanych hospitalizacji z powodu zdekompensowanej niewydolności serca.
- Stworzenie metody stratyfikacji ryzyka ponownej hospitalizacji lub zgonu z wykorzystaniem parametrów opisujących dynamikę pogorszenia funkcji nerek u chorych ze zdekompensowaną niewydolnością serca.
- Opisanie dynamiki zmian parametrów nerkowych w trakcie intensywnego leczenia z powodu zdekompensowanej niewydolności serca,

które posłużyły weryfikacji następujących hipotez badawczych:

- Pogorszenie funkcji nerek w trakcie hospitalizacji to niezależny parametr pogarszający rokowanie pacjentów z niewydolnością serca.
- Pacjenci spełniający kryteria pogorszenia funkcji nerek w trakcie hospitalizacji oraz obciążeni dodatkowymi czynnikami ryzyka, częściej i szybciej ulegają konieczności ponownej hospitalizacji na skutek dekompensacji choroby.

Streszczenie pracy:

Autor za główny cel pracy uznał ocenę wpływu pogorszenia funkcji nerek oraz wybranych czynników ryzyka na rokowanie i ryzyko ponownej hospitalizacji pacjentów ze zdekompensowaną niewydolnością serca. Główna hipoteza była oparta na założeniu iż, pogorszenie funkcji nerek (oryginalnie pogarszająca się dynamika zmian funkcji nerek) jest niezależnym predykatorem niekorzystnego rokowania i zwiększonego ryzyka ponownej hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

W tym celu przeprowadzono retrospektywno-prospektywne badanie obserwacyjne u chorych hospitalizowanych z powodu dekomensacji niewydolności serca w latach od 2018 do 2020 roku. Celem oceny czynników ryzyka analizowano historię choroby zrekrutowanych pacjentów przez okres 12 miesięcy od zakończenia leczenia szpitalnego, z dalszą cykliczną obserwacją w interwałach 6 miesięcznych do 01.07.2021 roku. Dane kolekcjonowano prospektywnie prowadząc wywiad telefonicznie celem uzyskania informacji obejmującej: konieczność modyfikacji terapii, ponownych hospitalizacji lub zgonu. W przypadku ponownej hospitalizacji w Oddziale, zbierano informacje z dokumentacji medycznej leczenia zaostrzenia niewydolności serca w fazie przedszpitalnej, opieki ambulatoryjnej, stacjonarnej oraz dokumentacji własnej prowadzonej przez chorego. Oceniano przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od hospitalizacji lub zgonu (EFS).

W analizie statystycznej ocenę wartości predykcyjnej wybranych czynników dokonano w analizie jednoczynnikowej z wykorzystaniem modelu proporcjonalnego hazardu Coxa. Wieloczynnikowe modelowanie predykcyjne przeprowadzono analizując kombinacje 2 i 3 czynników w tworzeniu drzewa wnioskowania warunkowego. Modele walidowano wewnątrznie z wykorzystaniem 5-krotnej walidacji krzyżowej, wybierając model o najwyższym oryginalnym i skorygowanym współczynniku konkordancji (c-index, c). W celu analizy wpływu dynamiki zmian funkcji nerek na rokowanie i ryzyko ponownej hospitalizacji, wyliczono wskaźniki zmiany parametrów w trakcie hospitalizacji, a także określono ich trend liniowy i kwadratowy. Na podstawie wyliczonych współczynników stworzono nomogram do estymacji 12-miesięcznego prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego.

Do badania włączono 69 pacjentów, których średni wiek wyniósł 78,99 lat. Podwyższenie poziomu kreatyniny przy przyjęciu obserwowano u 40,6% (n=28) pacjentów, u 55,1% (n=38) zaobserwowano wzrost powyżej górnej granicy normy w trakcie hospitalizacji. Zdefiniowane pogorszenie funkcji nerek stwierdzono u ponad 1/3 pacjentów (n=27; 39,1%), a poziom kreatyniny przy kolejnym zaostrzeniu wymagającym hospitalizacji był istotnie statystycznie wyższy niż przy pierwotnej hospitalizacji ($1,24 \pm 0,5$ vs. $1,31 \pm 0,5$ mg/dl; $p = 0,021$). Maksymalny czas obserwacji wynosił 5,41 roku, a mediana czasu przeżycia wyniosła 2,57 roku. Obserwowane biochemicznie uszkodzenie nerek, niezależnie od stosowanych wykładników, istotnie wpływało na pogorszenie rokowania.

Autor stworzył model drzewa decyzyjnego stratyfikującego ryzyko w oparciu o 3 grupy zróżnicowane prognostyczne. Na tej podstawie zaobserwowano, że chorzy u których stężenie mocznika przy przyjęciu przekraczało 57 mg/dl i jednocześnie spadek wartości GFR w trakcie hospitalizacji przekraczał 11,34% mieli wysokie ryzyko zgonu (mediana przeżycia: 0,96 roku;

95%CI: 0,23 – 2,26 roku). Model ten osiągnął $c=0,78$, ze skorygowanym $c=0,82$. Istotne statystycznie skrócenie przeżycia obserwowano także w przypadku pacjentów z LBBB (HR=2,15; 95%CI: 1,03-4,58), stosujących allopurinol (HR=2,66; 95%CI: 1,31-5,37) oraz w grupie chorych, u których zalecono i kontynuowano stosowanie sartanów (HR=2,42; 95%CI: 1,09-5,38) lub włączono lub zmieniono dawkę statyn (HR=2,97; 95%CI: 1,09-8,11).

Ponownej hospitalizacji w całej grupie badanej wymagało 61 z 69 włączonych pacjentów (88,4%), z czego w ciągu pierwszych 12 miesięcy – 49 z 69 (71,0%). Mediana EFS wynosiła 0,424 roku (95%CI: 0,256-0,767). W analizie jednoczynnikowej współistnieniem wzrostu stężenia kreatyniny o $> 0,3$ mg/dl lub o $> 25\%$ oraz spadek wartości GFR o co najmniej 20%, było silnym predyktorem rehospitalizacji z powodu niewydolności serca (HR=2,14; 95%CI: 1,13-4,04). Obecność hiponatremii przy przyjęciu do szpitala (HR=2,35; 95%CI: 1,23-4,49) oraz zmiana dawki NOAC (HR=7,37; 95%CI: 2,60-20,80) w ramach AOS/POZ były silnymi niezależnymi czynnikami zwiększającymi konieczność hospitalizacji. W oparciu o utworzony model predykcyjny stworzono 2-stopniową skalę ryzyka oraz zaobserwowano, że wysokie ryzyko ponownej hospitalizacji lub zgonu występuje u pacjentów z anemią oraz większym niż 27,98% największym procentowym spadkiem GFR w trakcie leczenia zaostrzenia oraz osoby bez anemii, ale z frakcją wyrzutową mniejszą bądź równą 50% (EFS 0,164 roku; 95%CI: 0,0739 – 0,381 roku). Konkordancja modelu wyniosła $c=0,67$, a skorygowanym $c=0,70$.

W analizie jednoczynnikowej izolowany wzrost najwyższego stężenia mocznika rejestrowanego w trakcie hospitalizacji oraz przy wypisie istotnie wpływał na skrócenie czasu OS i EFS. Natomiast podwyższone stężenie mocznika, kreatyniny stwierdzone przy przyjęciu oraz ich maksymalny wzrost w powiązaniu ze zmianami GFR istotnie statystycznie korelowały ze zwiększonym ryzykiem zgonu bez wpływu na EFS. Trend liniowy zmian stężenia kreatyniny, jak i parametry modelu wielomianowego dla tego parametru, istotnie statystycznie wpływały tylko na przeżycie całkowite. Samodzielnym parametrem o największym potencjale predykcyjnym pod kątem przewidywania 12-miesięcznej śmiertelności całkowitej był trend liniowy dla zmian GFR (AUC=0,77; 95%CI: 0,63-0,91). Stworzony nomogram pozwalający na przewidzenie 12-miesięcznej śmiertelności całkowitej uwzględniał początkowe stężenie mocznika i dynamikę zmian poziomu kreatyniny opisaną poprzez współczynniki funkcji kwadratowej. W walidacji wewnętrznej, model ten osiągał średnie AUC ROC 0,75, osiągając maksimum AUC ROC na poziomie 0,81.

Na podstawie zebranych danych oraz przeprowadzonych analiz Autor konkluduje, że pogorszenie funkcji nerek obserwowane u pacjentów w trakcie hospitalizacji z powodu zdekompensowanej niewydolności serca, stanowi niezależny czynnik zwiększający śmiertelność całkowitą w grupie chorych. Chorzy po incydencie zaostrzenia niewydolności serca z towarzyszącym pogorszeniem funkcji nerek, wykazują istotnie statystycznie wyższy poziom kreatyniny przy ponownej hospitalizacji. Ocena zmian wartości mocznika i GFR pozwala na opracowanie modelu trójstopniowej stratyfikacji ryzyka zgonu chorych obciążonych niewydolnością serca po przebytych zaostrzeniach choroby wymagających hospitalizacji z towarzyszącym pogorszeniem funkcji nerek. Ocena zmian wartości stężenia hemoglobiny, GFR oraz frakcji wyrzutowej pozwala wyodrębnić pacjentów o podwyższonym ryzyku ponownej hospitalizacji. Niższa oraz wyższa amplituda wzrostu poziomu kreatyniny w

trakcie hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca identyfikują chorych o odpowiednio korzystnym jak i niekorzystnym rokowaniu

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska pt. „Pogorszenie funkcji nerek w trakcie hospitalizacji, jako istotny czynnik ryzyka ponownej hospitalizacji oraz ważny element rokowania pacjentów z niewydolnością serca ” ma charakter monografii. Doktorant jak wynika z materiału opracował plan badania, hipotezy badawcze, odpowiadał za rekrutację chorych, prowadzenie obserwacji, analizę i interpretację danych oraz przygotowanie tekstu monografii.

Rozprawa doktorska została przygotowana bardzo starannie, opatrzona spisem treści obejmującym: wstęp zawierający wyjątkowo rozbudowaną sekcję dotyczącą definicji, klasyfikacji, epidemiologii oraz etiologii niewydolności serca. Biorąc pod uwagę główny cel pracy tak obszerny wstęp nie wydaje się być koniecznym. Należy jednak przyznać, że skala i zakres opisanych zagadnień potwierdza szeroką wiedzę Doktoranta w tym obszarze. Godnym podkreślenia jest opis epidemiologicznego znaczenia badanego problemu co dodatkowo uzasadnia sens przeprowadzonych badań.

Lek. Med. Sebastian Kołowaicik zaprezentował najważniejsze informacje teoretyczne istotne z punktu widzenia pracy oraz wyniki badań na 21 starannie przygotowanych rycinach oraz w 17 przejrzystych tabelach. O dobrym przygotowaniu Autora do przeprowadzenia badania świadczy przemyślany dobór 197 pozycji piśmiennictwa. Ponadto rozprawa zawiera przejrzyste streszczenia w języku polskim i angielskim. Lekturę monografii ułatwia załączony spis stosowanych w tekście skrótów.

Godnym podkreślenia jest zamieszczenie przez Doktoranta w dezzyderacie niezwykle taktowanych podziękowań adresowanych do Promotora Pana Profesora Jarosławowa Drożdża za opiekę naukową, cierpliwość, motywację i inspirujące dyskusje, które zaowocowały zebraniem tak ciekawego materiału

Część poświęcona problematyce dysfunkcji nerek u chorych z niewydolnością serca, w sposób przejrzysty przedstawia logicznie uszeregowane istotne z punktu widzenia projektu zagadnienia. Stanowi to wartościowy element rozprawy, w którym Doktorant precyzyjnie i rzeczowo, a jednocześnie przystępnie i interesująco przedstawia dotychczasowy stan wiedzy i uzasadnia podjęcie tematu badawczego. Autor w sposób umiemytny i syntetyczny przedstawił wiedzę obejmującą problematykę zespołu sercowo-nerkowego z uwzględnieniem istotnych z patofizjologicznego punktu widzenia mechanizmów. Jedynym elementem, który nie został w opinii recenzenta adekwatnie przedstawiony to brak opisu dostępnych biomarkerów (m.in. KIM-1, Cystatyna C, N-GAL, GAL.) wykorzystywanych do wczesnej detekcji uszkodzenia nerek, w tym cewek nerkowych, które to zjawisko odgrywa istotną rolę w m.in. oporności na leczenie diuretyczne oraz rozpoznaniu uszkodzenia nerek u chorych z niewydolnością serca. Godnymi przedstawienia wydają się być także nowe proponowane algorytmy rozpoznania ostrego uszkodzenia nerek, których Doktorant nie włączył do pracy (np. praca: *Ostermann M et al. Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: A Consensus Statement. JAMA Netw Open. 2020 Oct 1;3(10):e2019209. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.19209*).

Uwagi te nie wpływają na wartość ogólną wartość pracy - byłyby jednakże znakomitym uzupełnieniem manuskryptu.

Oceniając przedstawiony plan pracy, założenia metodologiczne, przeprowadzoną analizę zebranych danych w kontekście ustalonych celów i hipotez badawczych można uznać, że Doktorant prawidłowo przeprowadził cały proces. Wnioski z przeprowadzonych badań zostały przez Doktoranta przedstawione w sposób syntetyczny i jasny. Niezależnie od tego, że konsekwencje rokownicze zespołu sercowo – nerkowego są dobrze poznany zjawiskiem to obserwacja i wyniki zaprezentowane w przedmiotowej pracy są ciekawym uzupełnieniem dotychczasowej wiedzy.

Interesującym elementem pracy poza przedstawioną analizą znaczenia znanych biomarkerów funkcji nerek i ich związku z rokowaniem u chorych z niewydolnością serca jest opracowanie metody fenotypowania chorych wykorzystującej model stratyfikacji ryzyka w oparciu o 3 grupy zróżnicowane prognostyczne. Ocena ta, co jest szczególnie ważne z praktycznego punktu widzenia uwzględnia analizę powszechnie dostępnych parametrów, wykorzystując dynamikę zmian stężenia mocznika i GFR. Model ten pozwolił na opracowanie trójstopniowej metody stratyfikacji ryzyka zgonu chorych obciążonych niewydolnością serca po przebyciu zaostrenia choroby wymagających hospitalizacji z towarzyszącym pogorszeniem funkcji nerek. Heterogenność populacji chorych z niewydolnością serca ulega nieustannie dynamicznej zmianie - stąd też pojawia coraz więcej prac pokazujących praktycznie znaczenie fenotypowania chorych w kontekście indywidualizacji leczenia. Przykładem takiej strategii jest np. „clustering” chorych, do którego wykorzystuje się sztuczną inteligencję i uczenie maszynowe. Oczywiście mała liczebność badanej grupy nie pozwala na kardynalne wnioski, ale jest to bez wątpienia substrat do dalszej dyskusji i prac badawczych.

Praca lek. Med. Sebastiana Kołowacika dostarcza także dodatkowych bardzo istotnych informacji dotyczących losów chorych obejmujących fazę ambulatoryjną. Dokładna analiza rokownicza nawet tak nielicznej populacji pokazała, że w okresie poszpitalnym relatywnie rzadko dochodzi do modyfikacji ustalonego w szpitalu leczenia niewydolności serca. Jest to wyjątkowo ważny problem, ponieważ okres ten jest krytycznym z punktu widzenia realizacji fundamentalnego celu jakim jest potencjalizacji terapii - osiągnięcia docelowych dawek leków należących do katalogu tzw. life saving therapy, którego często nie można dokonać w trakcie hospitalizacji. To przecież maksymalne, tolerowane przez chorych dawki beta blokerów, ACEI, ARB, MRA mają realny wpływ na poprawę rokowania, poprawę jakości życia. Paradoksalnie pacjenci w tym okresie otrzymują często nieadekwatną do aktualnych potrzeb dawkę diuretyku, która może prowadzić do oligowolemii, hipotonii i wtórnego uszkodzenia nerek. Część pacjentów z niewydolnością serca doświadcza w ten stopniowego pogarszania się stanu zdrowia w ciągu kilku dni lub tygodni. Co ważne dane zostały uzyskane z obserwacji odpowiadającej realnym warunkom leczenia chorych z niewydolnością serca w Polsce. Rekrutacja pacjentów prowadzona była na podstawie danych pozyskanych z kart wypisowych, chorych hospitalizowanych z powodu zaostrenia przewlekłej niewydolności serca w latach od 2018 do 2020 roku w Poddziale Kardiologii Oddziału Chorób Wewnętrznych SP ZOZ MSWiA w

Łodzi. Analizowana dokumentacja medyczna pochodziła w całości ze szpitali oraz ośrodków leczniczych zlokalizowanych w województwie łódzkim

Z obowiązku recenzenta muszę zwrócić uwagę na kilka elementów, które wymagają wyjaśnienia ze strony Autora.

1. Tytuł pracy może budzić pewne kontrowersje przy uwzględnieniu ustalonych celów pracy , gdzie Autor odnosi się do zdekompensowanej niewydolności serca jako wyjściowego stanu oceny chorych – celowym wydawałoby się uwzględnienie tej nazwy w tytule pracy – jej pominięcie powoduje pewnego rodzaju niejasność, która wyjaśnia się dopiero po przeczytaniu manuskryptu.
2. Autor nie zdefiniował jednoznacznie w opisie celów pracy charakteru ocenianej śmiertelności – dopiero uważna lektura tekstu wyjaśnia ten wątek i pokazuje , że ocenie podlegała śmiertelność ogólna.
3. Mając na uwadze prowadzoną obserwację poszpitalną, brak informacji o stosowanych dawkach leków stosowanych w leczeniu niewydolności serca i ich związku z rokowaniem budzi niedosyt czytelnika. Byłaby by to dodatkowa bardzo cenna informacja , zwłaszcza, że Autor sam zwraca uwagę na wątek . Analiza badanej populacji uwzględniająca dawki leków także o znaczeniu nefroprotektynym w kontekście ryzyka uszkodzenia nerek mogłaby być źródłem ważnych wniosków .
4. Autor zwraca uwagę na istotne statystycznie skrócenie przeżycia obserwowane u pacjentów z LBBB - to niezwykle ważna informacja. Obecność zaburzeń przewodnictwa o takim charakterze u chorych z objawową niewydolnością serca z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory jest wskazaniem do terapii resynchronizującej. Terapia resynchronizująca poprawia funkcję serca i samopoczucie pacjentów, zmniejsza nasilenie objawów oraz redukuje chorobowość i śmiertelność w grupie odpowiednio wyselekcjonowanych pacjentów z niewydolnością serca . Ponadto CRT powoduje poprawę długości życia skorygowanej o jego jakość (QALY, quality-adjusted life years) u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolności serca . W licznych badaniach udowodniono korzystne efekty CRT u pacjentów w klasie NYHA II, III, i IV. Celowym wydawałoby się uwzględnienie implantacji CRT po wypisie ze szpitala i analizy wpływu tej interwencji na rokowanie.
5. W ogólnej charakterystyce klinicznej brakuje bardzo ważnych informacji o HR, RR w badanej grupie w poszczególnych punktach czasowych obserwacji . Te dwa parametry odgrywają fundamentalną rolę w ocenie chorych , także w znaczeniu rokowniczym .
6. Jak podaje Autor zmiana dawki NOAC w ramach AOS/POZ oraz liczba ponownych hospitalizacji na przestrzeni 12 miesięcy były silnymi niezależnymi czynnikami skracającymi czas wolny od zaostrzenia choroby wymagającego hospitalizacji - czy możliwe podanie informacji o przyczynach zmian dawki NOAC u chorych.
7. Spośród kryteriów wyłączenia zwracają uwagę : stężenie kreatyniny w surowicy $>2,5$ mg/dl lub konieczność leczenia nerkozastępczego - jakie przesłanki zadecydowały o wyborze punktu odcięcia stężenia kreatyniny na poziomie $>2,5$ mg/dl, a nie wartości GFR ?

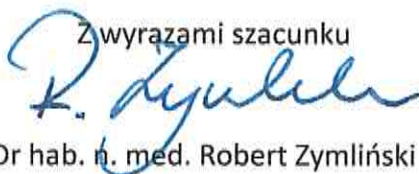
Podsumowując, przedstawiona do recenzji rozprawa stanowi oryginalne dokonanie Doktoranta i świadczy o przemyślanym doborze tematyki, dogłębnym opanowaniu wiedzy oraz warsztatu pracy naukowej, wymaganym od kandydata aplikującego o uzyskanie zaszczytnego tytułu doktora nauk medycznych. Poruszona tematyka oraz sposób jej prezentacji spełniają wymogi oryginalności. Rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie poruszonego problemu naukowego. Autor wykazał się ogólną wiedzą teoretyczną oraz umiejętnością prowadzenia pracy naukowej. Uzyskane wyniki bez wątpienia stanowią zauważalny wkład we wzbogaceniu obecnego stanu wiedzy na temat rokowniczego znaczenia zespołu sercowo.

Wyniki tej ciekawej rozprawy niezależnie od satysfakcji Doktoranta wynikającej z przeprowadzenia obserwacji świadczą także o wysokiej pozycji dydaktycznej i naukowej Ośrodka kierowanego przez Promotora pracy Pana Prof. dr hab. n. med. Jarosława Drożdża. Nie można pozostawić bez komentarza faktu, iż lek. Med. Sebastian Kołowacik nie jest pracownikiem naukowym UMED a badanie to prowadził z pozycji lekarza zatrudnionego w szpitalu nie akademickim. To bez wątpienia dowód wielkiej pasji Doktoranta.

Tym samym przedmiotowa 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. Poz. 1688).

Mam zaszczyt i wielką przyjemność zwrócić się do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. med. Sebastiana Kołowacika do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku



Dr hab. n. med. Robert Zymliński