



Śląski Uniwersytet  
Medyczny w Katowicach

uniwersytet medyczny  
we Wrocławiu



RPW/21578/2023 P  
Data: 2023-11-27

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
BIURO RADY DYSCYPLINY  
NAUKI MEDYCZNE

wpł.  
dnia

27-11-2023

L. dz. RN-3M/

2140

III Katedra i Klinika  
Kardiologii SUM

41-800 Zabrze,  
ul. M. Curie-Skłodowskiej 9  
www.sum.edu.pl

www.kardiologiazabrze.sum.edu.pl

Kierownik Kliniki  
prof. dr hab. n. med. Mariusz Gąsior  
tel.: (+48 32) 37-33-860  
fax: (+48 32) 37-33-819

SEKRETARIAT

tel.: (+48 32) 37-33-860  
fax: (+48 32) 37-33-819

kardiologiazabrze@sum.edu.pl

dr hab. n. med. i n. o zdr. Jacek Niedziela  
III Katedra i Klinika Kardiologii  
Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

Zabrze, 17.11.2023r

OTDI:

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
RADA DYSCIPLINY NAUKI MEDYCZNE  
prof. dr hab. Agnieszka Nalón

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lek. Anety Joanny Kosiorek

zatytułowanej:

**Ocena skuteczności strategii terapeutycznych stosowanych w eliminacji  
nadmiaru wody i sodu w ostrej niewydolności serca**

## UWAGI WSTĘPNE

Przedstawiona praca doktorska pt. „Ocena skuteczności strategii terapeutycznych stosowanych w eliminacji nadmiaru wody i sodu w ostrej niewydolności serca” została przygotowana przez lek. Anetę Kosiorek pod opieką naukową Promotora Pana dr hab. n. med. Roberta Zymlńskiego i Promotora Pomocniczego Pani dr n. farm. Magdaleny Hurkacz z Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Niewydolność serca jest epidemią dwudziestego pierwszego wieku. Wobec narastającej liczby chorych i niekorzystnego rokowania, porównywalnego z chorobą nowotworową, zespół niewydolności serca stanowi olbrzymie wyzwanie zdrowotne, społeczne i systemowe. Ostra niewydolność serca, między innymi przez niezwykłą heterogenność pacjentów i ich niekorzystne rokowanie, jest szczególnie wymagającą klinicznie, ale także naukową fazą choroby. Pomimo znacznego postępu w diagnostyce i leczeniu, nadal brak jest zrozumienia dla wielu patofizjologicznych zależności i mechanizmów determinujących przebieg kliniczny i rokowanie pacjentów. Nawet w sytuacji, gdy osiągnięty zostaje konsensus na temat decyzji terapeutycznych, ich praktyczna realizacja często jest trudna, bądź niemożliwa. U pacjentów z ostrą niewydolnością serca czas do usunięcia zastoju i uzyskania prawidłowej perfuzji narządowej jest porównywalnie istotny, jak czas do rewaskularyzacji mięśnia sercowego objętego zawałem. Stąd też każda inicjatywa, każde badanie mogące poprawić wyniki leczenia jest niezwykle wartościowe z punktu widzenia rokowania pacjentów z niewydolnością serca. Z uwagi na powyższe argumenty, temat recenzowanej rozprawy doktorskiej jest niezwykle aktualny i ważny zarówno z naukowego, jak i klinicznego punktu widzenia.

## OCENA FORMALNA

Praca doktorska ma postać 102-stronicowego opracowania, włączając w to streszczenie w języku polskim i angielskim, bibliografię oraz wymagane załączniki. Została ona oparta o cykl dwóch spójnych tematycznie oryginalnych prac badawczych i jednej pracy przeglądowej. W skład cyklu wchodzi artykuły opublikowane w czasopismach o wysokim współczynniku oddziaływania:

1. The diuretic, natriuretic and chloride-regaining effects of oral acetazolamide as an add-on therapy for acute heart failure with volume overload. A single center, prospective, randomized study

Kosiorek A, Urban S, Detyna J, Biegus J, Hurkacz M, Zymlński R.

Pol Arch Intern Med. 2023 Jul 6:16526. doi: 10.20452/pamw.16526.

IF: 4,8 MEiN 200 pkt

2. Timing of decongestion and its impact on acute heart failure prognosis

Kosiorek A, Tokarczuk W, Szymański O, Biegus J, Zymlński R

Arch Med Sci.2023 Aug 25: doi:10.5114/aoms/170249

IF: 3,8 MEiN 100 pkt

3. Cardiorenal syndrome: Decongestion in heart failure across wide spectrum of kidney pathophysiology

Kosiorek A, Biegus J, Rozentryt P, Hurkacz M, Zymlński R

Adv Clin Exp Med 2022 Apr;31(4):445-455. doi: 10.17219/acem/144327.

IF: 2,1 MEiN 70 pkt

Łączny Impact Factor (IF) publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej wynosi 10,7, a całkowita liczba punktów według listy czasopism punktowanych Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN), wynosi 370.

Wkład Doktorantki w wyżej wymienione prace został określony w oświadczeniu i obejmował współudział we wszystkich kluczowych etapach powstawania publikacji.

Dodatkowo przedstawiony został całkowity dorobek naukowy Doktorantki, na który składa się, łącznie z pracami z cyklu, siedem prac, z czego sześć zostało opublikowanych w czasopismach naukowych posiadających Impact Factor – łączny współczynnik oddziaływania wynosi 26,776 IF, a liczba punktów MEiN - 810.

Praca doktorska została podzielona na rozdziały i ma typowy układ z wyraźnym podziałem na streszczenie, wprowadzenie, cele badań, materiał i metody, omówienie prac wchodzących w skład rozprawy doktorskiej oraz podsumowanie i wnioski. Do opracowania dołączone są publikacje stanowiące rozprawę doktorską oraz załączniki zawierające dorobek Doktorantki, zgodę komisji bioetycznej oraz oświadczenia współautorstwie. Doktorantka zebrała pełne, wartościowe i aktualne piśmiennictwo liczące 61 pozycji. Większość pozycji piśmiennictwa cytowanych przez Doktorantkę zostało opublikowanych w czasopismach anglojęzycznych o wysokim wskaźniku oddziaływania. O aktualności podjętego tematu świadczy fakt, że wiele pozycji piśmiennictwa pochodzi z ostatnich pięciu lat.

## WPROWADZENIE

Zawiera zwięzłe i wyczerpujące przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat ostrej niewydolności serca, ze szczególnym uwzględnieniem patofizjologii zastoju, problematyki zespołu sercowo-nerkowego oraz metod leczenia zastoju.

## CELE BADAŃ

Cele badawcze pracy doktorskiej zostały przedstawione zwięzłe i przejrzyste.

Publikacja "Cardiorenal syndrome: Decongestion in heart failure across wide spectrum of kidney pathophysiology" miała na celu podsumowanie wiedzy o znaczeniu i patofizjologii CRS w AHF, omówienie wielowymiarowego charakteru interakcji sercowo-nerkowych oraz identyfikacji skutecznej strategii leczenia w AHF.

W ramach publikacji pt. „The diuretic, natriuretic and chloride-regaining effects of oral acetazolamide as an add-on therapy for acute heart failure with volume overload. A single center, prospective, randomized study” zweryfikowano hipotezę badawczą o korzystnym kompleksowym wpływie terapii skojarzonej obejmującej diuretyk pętlowy i Acetazolamid stosowany doustnie w porównaniu do standardowej terapii diuretykiem pętlowym na eliminację przewodnienia u pacjentów hospitalizowanych z powodu AHF.

W publikacji pt. "Timing of decongestion and its impact on acute heart failure prognosis" w grupie 189 chorych z AHF badano hipotezę na temat znaczenia hemokoncentracji w trakcie leczenia chorych z AHF oraz wpływu hemokoncentracji na ich rokowanie.

Uważam, że cele pracy są ambitne i znajdują odniesienie do prac oryginalnych zawartych w cyklu.

## MATERIAŁ I METODYKA

Doktorantka przeprowadziła badania w Instytucie Chorób Serca Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu oraz Ośrodku Chorób Serca 4 Wojskowego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu.

W pierwszej publikacji pt. “Cardiorenal syndrome: Decongestion in heart failure across wide spectrum of kidney pathophysiology” na podstawie dostępnej literatury wyodrębniono koncepcje interakcji sercowo-nerkowych oraz opisano rolę funkcjonalną nefronu w kontekście przewodnienia, jako jednej z głównych determinant upośledzenia perfuzji nerkowej w AHF. Dane zostały zebrane i przedstawione w sposób poprawny i przystępny, w formie pracy poglądowej.

W drugiej publikacji pt. „The diuretic, natriuretic and chloride-regaining effects of oral acetazolamide as an add-on therapy for acute heart failure with volume overload. A single center, prospective, randomized study” prospektywnie przebadano 61 pacjentów z rozpoznaniem ostrej niewydolności serca z cechami przewodnienia. Pacjentów zrandomizowano do grupy poddanej standardowej terapii dożylnym diuretykiem pętlowym lub dożylną terapią diuretyczną skojarzoną z acetazolamidem, stosowanym doustnie, dodatkowo przez pierwsze 2 dni hospitalizacji. Porównanie grup przeprowadzono w sposób poprawny metodycznie, uwzględniając badanie rozkładu zmiennych. Dodatkowo wykonano analizę regresji logistycznej celem oceny wpływu zastosowanego leczenia na pogorszenie funkcji nerek.

W trzeciej publikacji “Timing of decongestion and its impact on acute heart failure prognosis” retrospektywnej ocenie poddano 189 pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrej niewydolności serca. Na podstawie hemokoncentracji zdefiniowanej jako jednoczesny,

jakikolwiek wzrost stężenia hemoglobiny i hematokrytu, w porównaniu do wartości wyjściowej, pacjentów podzielono na 3 grupy: wczesna hemokoncentracja (od przyjęcia do 48h), późna hemokoncentracja (pomiędzy przyjęciem a wypisem lub pomiędzy 48h a wypisem) oraz brak hemokoncentracji. Po 12 miesiącach od hospitalizacji przeprowadzono wizytę telefoniczną, w trakcie której oceniono m.in. objawy kliniczne oraz liczbę ponownych hospitalizacji z powodu ostrej niewydolności serca.

Metody statystyczne zastosowane przez Doktorantkę pozwalają na poprawną analizę uzyskanych wyników. Na uwagę zasługuje metodyczne ich przeprowadzenie, z uwzględnieniem rozkładu zmiennych. Dodatkowe obliczenia z wykorzystaniem regresji logistycznej, czy analizy Kaplana-Meiera potwierdzają wysoki poziom naukowy publikacji.

## PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Podsumowanie wyników przedstawione jest w sposób zwięzły i wyczerpujący w formie tekstowej. Doktorantka prezentuje opisy kolejnych prac cyklu w sposób usystematyzowany i przejrzysty, co sprawia, że rozdział ten jest łatwo przyswajalny dla czytelnika.

Na podstawie uzyskanych wyników lek. Aneta Kosiorek postawiła wnioski, wynikające z uzyskanych wyników i stanowiące odpowiedź na postawione cele badawcze:

1. Korzystne prognostyczne znaczenie wystąpienia wczesnej hemokoncentracji (w ciągu pierwszych 48h) w trakcie stosowania terapii diuretycznej u chorych z ostrą niewydolnością serca.
2. Korzystny profil bezpieczeństwa stosowania acetazolamidu w kontekście ryzyka uszkodzenia nerek (mechanizm nefroprotektoryjny) w trakcie terapii diuretycznej ostrej niewydolności serca.

3. Skuteczność doustnej formy acetazolamidu w terapii addycyjnej do dożylnego leczenia diuretycznego w uzyskaniu zwiększonej diurezy, natriurezy, utraty masy ciała oraz w przeciwdziałaniu dyschloremii jako potencjalnie nowej strategii terapeutycznej w ostrej niewydolności serca.

Pozytywnie należy ocenić krytyczne podejście Doktorantki do interpretacji uzyskanych wyników, czego dowodem są stwierdzenia zawarte w podsumowaniu pracy. W pierwszym z nich zawarto informację o konieczności podejmowania decyzji terapeutycznych w sposób zindywidualizowany, po klinicznej ocenie profilu hemodynamicznego każdego pacjenta z ostrą niewydolnością serca z osobna. W drugim stwierdzeniu, Doktorantka dostrzegła konieczność weryfikacji wyników rozprawy doktorskiej w większej populacji chorych z ostrą niewydolnością serca.

#### **UWAGI I KOMENTARZE**

Rozprawa doktorska lek. Anety Kosiorek została przygotowana w sposób poprawny i staranny, zarówno pod względem naukowym, jak i edytorskim.

Nie mam uwag merytorycznych do przedstawionej dysertacji.

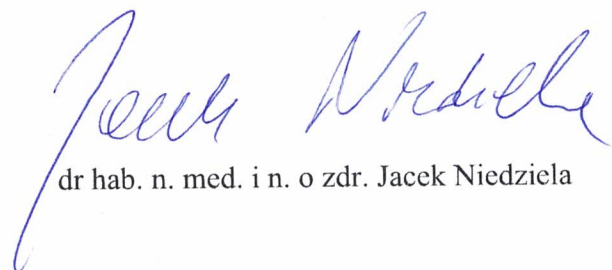
Korzystając jednak z przywileju recenzenta i możliwości zadania pytania Doktorantce posiadającej unikalną wiedzę w temacie ostrej niewydolności serca, mam prośbę o zaprezentowanie stanowiska na temat możliwości zastąpienia dodatkowej terapii acetazolamidem nowymi lekami z grupy inhibitorów kotransportera sodowo-potasowego 2 (SGLT-2) u chorych z ostrą niewydolnością serca. Czy przewlekłe stosowanie SGLT-2 powinno wykluczać użycie acetazolamidu w ostrej fazie niewydolności serca?



## UWAGI KOŃCOWE

Podsumowując, uważam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Anety Kosiorek jest pracą wartościową pod względem naukowym, dobrze przygotowaną warsztatowo i wnosi elementy poznawcze w zakresie leczenia chorych z ostrą niewydolnością serca. Stwierdzam, że oceniana rozprawa doktorska lek. Anety Kosiorek pt.: „Ocena skuteczności strategii terapeutycznych stosowanych w eliminacji nadmiaru wody i sodu w ostrej niewydolności serca” **spełnia warunki określone w art. Art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668).** Dlatego też wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Anety Kosiorek do dalszych etapów przewodu doktorskiego i proszę o wyróżnienie pracy.

Zabrze, 17.11.2023



dr hab. n. med. i n. o zdr. Jacek Niedziela

