Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki" w Łodzi

Zakład Kardiologii Prewencyjnej i Lipidologii,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI

Łódź, 14.11.2023

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza Anety Joanny Kosiorek

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

Promotor: **prof. dr hab. n. med. Robert Zymliński**

Niewydolność serca (NS) to postępujący zespół kliniczny charakteryzujący się wysoką śmiertelnością, częstymi hospitalizacjami oraz złożonym postępowaniem terapeutycznym. Pomimo dynamicznego rozwoju farmakoterapii, leczenia interwencyjnego oraz zauważalnego postępu w leczeniu przewlekłej niewydolności serca, w ostrej niewydolności serca (AHF) nie dokonał się istotny przełom, a przeprowadzone badania nie przyniosły oczekiwanych rezultatów. Nadal nie dysponujemy strategią leczenia o jednoznacznie udowodnionym korzystnym wpływie na rokowanie w tej wymagającej populacji. Jednym z problemów, który stoi u podłoża trudności w diagnostyce i leczeniu AHF jest niejednorodna prezentacja kliniczna oraz wielochorobowość.

Celem prowadzonych przez Doktorantkę prac była ocena efektywności i bezpieczeństwa strategii terapeutycznych w skutecznej eliminacji nadmiaru sodu i wody w AHF. Weryfikacji poddano hipotezę o potencjalnej skuteczności leczenia diuretycznego skojarzonego z doustnym ACTZ w eliminacji przewodnienia u pacjentów z AHF, w kontekście efektu diuretycznego, natriuretycznego oraz dyschloremii, z uwzględnieniem profilu bezpieczeństwa terapii i porównania ze standardową

terapią diuretyczną. Kolejną hipotezą była ocena rokowniczego znaczenia wczesnej hemokoncentracji w przebiegu terapii diuretycznej w AHF. Badania lekarza Anety Kosiorek ciekawie wpisują się w dotychczasowe opracowania w tej dziedzinie i posiadają znaczenie poznawcze i co należy podkreślić praktyczne.

Rozprawa doktorska lekarza Anety Kosiorek jest de facto cyklem trzech spójnych tematycznie prac opublikowanych w latach 2022-2023 w czasopismach ujętych w wykazie Ministerstwa Edukacji i Nauki. W skład zbioru wchodzą następujące publikacje:

1. Kosiorek A, Urban S, Detyna J, Biegus J, Hurkacz M, Zymliński R. The diuretic, natriuretic and chloride-regaining effects of oral acetazolamide as an addon therapy for acute heart failure with volumeoverload. A single center, prospective, randomized study. Pol Arch Intern Med. 2023 Jul 6:16526. doi: 10.20452/pamw.16526. IF: 4,8 MEiN 200 pkt Badanie opisane w publikacji 2 zostało sfinansowane w ramach subwencji SUB.E190.19.052 oraz SUBZ.A460.23.005

2. Kosiorek A, Tokarczuk W, Szymański O, Biegus J, Zymliński R. Timing of decongestion and its impact on acute heart failure prognosis. Arch Med Sci.2023 Aug 25: doi:10.5114/aoms/170249 IF: 3,8 MEiN 100 pkt

3. Kosiorek A, Biegus J, Rozentryt P, Hurkacz M, Zymliński R. Cardiorenal syndrome: Decongestion in heart failure across wide spectrum of kidney pathophysiology Adv Clin Exp Med 2022 Apr;31(4):445-455. doi: 10.17219/acem/144327. IF: 2,1 MEiN 70 pkt.

Należy podkreślić, że badania zostały przeprowadzone pod kierunkiem Pana Profesora Roberta Zymlińskiego, znanego eksperta z dziedziny intensywnej opieki kardiologicznej w uznanym ośrodku naukowym i klinicznym. Promotor pomocniczy pracy w osobie Pani Dr n. farm. Magdalena Hurkacz zwiększa wartość badań poprzez ich wielodyscyplinarność.

We wszystkich artykułach doktorantka jest pierwszym autorem. Należy podkreślić wysoką łączna punktację publikacji włączonych do rozprawy doktorskiej (współczynnik oddziaływania **Impact Factor (IF) publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej wynosi 10,7. Całkowita liczba punktów za publikacje stanowiące rozprawę doktorską, według listy czasopism punktowanych Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN) wynosi 370.**

Rozprawa doktorska liczy 102 strony i ma układ klasyczny dla prac doktorskich w formie cyklu publikacji. Zawiera spis treści, wykaz stosowanych skrótów i oznaczeń, wykaz prac wchodzących w skład cyklu, streszczenia w języku polskim i angielskim, wprowadzenie, cele badań, materiały i metody, kopie opublikowanych prac, podsumowanie i wnioski, załączniki.

Rozprawa napisana jest jasno, pod względem redakcyjnym nie budzi zastrzeżeń, a proporcje pomiędzy poszczególnymi częściami są odpowiednio zachowane. W części Wprowadzenie Doktorantka w spójny sposób przedstawia aktualny stan wiedzy dotyczący epidemiologii i znaczenia klinicznego ostrej niewydolności serca, jak również znaczenia zastoju, optymalnego leczenia moczopędnego i wykorzystania hemokoncentracji jako narzędzia prognostycznego u pacjentów z tą jednostką chorobową. W kolejnej części rozprawy Doktorantka przedstawiła Cele badawcze

(strony15,16), które stanowi ocena skuteczności doustnej formy ACTZ w terapii addycyjnej w eliminacji sodu i wody oraz wpływu na metabolizm chloru, jako potencjalnie nowej strategii terapeutycznej w AHF, ocena efektywności i bezpieczeństwa terapii w kontekście mechanizmu nefroprotekcyjnego wynikającego z wpływu ACTZ na metabolizm chloru oraz ocena dynamiki HC w trakcie terapii diuretycznej i jej znaczenia prognostycznego u chorych z AHF. W dalszej części rozprawy Doktorantka opisuje cele szczegółowe dla każdej z publikacji.

Materiał i metodyka prowadzonych badań, uzyskane wyniki zostały zawarte w dwóch publikacjach oryginalnych.

Omówienie w rozprawie doktorskiej analiz wykonanych przez Doktorantkę Anetę Kosiorek jest poprawne, logiczne, we właściwy sposób naświetla znaczenie kliniczne podjętych badań. 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 (praca poglądowa). W drugiej publikacji pt. „ The diuretic, natriuretic and chloride-regaining effects oforal acetazolamide as an add-on therapy for acute heart failure with volumeoverload. A single center, prospective, randomized study" prospektywnie przebadano 61 pacjentów z rozpoznaniem AHF z cechami przewodnienia, ustalonym na podstawie obowiązujących wytycznych ESC. Pacjenci w pierwszym dniu badania zostali zrandomizowani (w stosunku 1:1) do grupy poddanej standardowej terapii diuretykiem pętlowym iv. lub terapii diuretycznej skojarzonej z ACTZ (250 mg p.o., raz dziennie), włączonym przez pierwsze 2 dni hospitalizacji. Obserwacja obejmowała 4 punkty czasowe: dzień 1 (0-24h), dzień 2 (24h-48h), dzień 3 (48h-72h), dzień wypisu, w trakcie których wykonano badania laboratoryjne w surowicy krwi oraz w moczu. W trzeciej publikacji "Timing of decongestion and its impact on acute heart failure prognosis" retrospektywnie poddano ocenie 189 pacjentów hospitalizowanych z powodu AHF zgodnie z obowiązującymi wówczas wytycznymi ESC, niezależnie od fenotypu AHF. Pacjenci byli oceniani klinicznie pod kątem zmian objawów podmiotowych i przedmiotowych przewodnienia (obrzęki obwodowe, poszerzenie żył szyjnych, zastój w łożysku płucnym). W trakcie hospitalizacji wykonano badania laboratoryjne w surowicy krwi i w moczu w 3 punktach czasowych (przy przyjęciu, po 48 h, przy wypisie). Na podstawie HC zdefiniowanej jako jednoczesny, jakikolwiek wzrost stężenia HGB i HCT, w porównaniu do wartości wyjściowej, pacjentów podzielono na 3 grupy: - wczesna grupa HC (spełniająca kryteria HC od przyjęcia do 48h), - późna grupa HC (spełniająca kryteria HC pomiędzy przyjęciem a wypisem lub pomiędzy 48h a wypisem), - bez stwierdzanej HC. Z pacjentami kontaktowano się telefonicznie w ciągu 12 miesięcy od hospitalizacji, przeprowadzając wywiad z pacjentem, oceniając m.in. objawy podmiotowe oraz ilość ponownych hospitalizacji z powodu AHF.

W przedstawionych badaniach wykazano, że zastosowanie addycyjnej terapii diuretycznej obejmującej diuretyk pętlowy skojarzony z doustnym ACTZ u chorych z AHF z przewodnieniem

pozwala na uzyskanie skutecznego efektu diuretycznego i natriuretycznego oraz przeciwdziałanie dyschloremii, bez pogorszenia funkcji nerek. Udowodniono także, że osiągnięcie efektywnej eliminacji płynów w AHF, wyrażonej przez uzyskanie wczesnej HC (w ciągu pierwszych 48h hospitalizacji), wiąże się z poprawą rokowania i skróceniem czasu hospitalizacji.

Należy podkreślić, że opublikowane artykuły zawierają tabele i ryciny ułatwiające czytelnikowi zrozumienie omawianych zagadnień i uzyskanych wyników.

Dyskusja napisana jest w sposób logiczny i merytorycznie poprawnie. Doktorantka celnie porównuje uzyskane przez siebie wyniki z danymi z literatury. Warto podkreślić praktyczny aspekt zaprezentowanych wyników, jednak obserwacje przedstawione w rozprawie doktorskiej wymagają weryfikacji na większej populacji chorych z AHF.

Uzyskane wyniki pozwoliły Doktorantce na ich podsumowanie, a następnie wysunięcie najważniejszych wniosków (strona 80 rozprawy doktorskiej):

- wykazano skuteczność doustnej formy ACTZ (w dawce 250 mg) w terapii addycyjnej w uzyskaniu zwiększonej diurezy, natriurezy, utraty masy ciała oraz w przeciwdziałaniu dyschloremii jako potencjalnie nowej strategii terapeutycznej w AHF
- potwierdzono korzystny profil bezpieczeństwa stosowania ACTZ w kontekście ryzyka uszkodzenia nerek (mechanizmu nefroprotekcyjnego) poprzez wykorzystanie kompleksowej oceny filtracji kłębuszkowej oraz ocenę markerów wczesnego uszkodzenia nerek: NGAL, KIM-1, Cys C
- wykazano korzystne prognostyczne znaczenie wystąpienia wczesnej HC (w pierwszych 48h) w trakcie stosowania terapii diuretycznej u chorych z AHF

Po zapoznaniu się z pracą doktorską lekarza Anety Kosiorek należy - niezależnie od podkreślenia bardzo wysokich jej walorów poznawczych - odnotować kilka faktów i szerzej je skomentować.

Do niewątpliwych osiągnięć Doktorantki należy podjęcie badań nad zagadnieniem ważnym z klinicznego punktu widzenia w populacji pacjentów z ostrą niewydolnością. Wyniki pracy mogą stanowić podstawę do poprawy w zakresie opieki szpitalnej w tej grupie chorych.

Lektura pracy doktorskiej nasuwa pewne uwagi:

1. Jaki Doktorantka widzi związek i potencjalne wykorzystanie wyników badań i wniosków z nich uzyskanych w praktycznej pracy klinicznej?
2. Dlaczego zdecydowano o podaniu ACTZ w dawce 250 mg na dobę a nie 500 mg jak w badaniu ADVOR?
3. Czy u części pacjentów konieczne było utrzymano leczenia skojarzonego diuretykiem pętlowym i ACTZ w leczeniu ambulatoryjnym?
4. Brakuje ograniczeń pracy jako osobnego punktu w rozprawie.
5. Jakie obiektywne nieinwazyjne metody oceny zastoju uważa Doktorantka za najbardziej wartościowe?

W podsumowaniu chciałabym stwierdzić, że pozytywnie oceniam wartość naukową przedstawionej pracy. Rozprawa doktorska świadczy o wysokim warsztacie naukowym Doktorantki co przekłada

się na bardzo wysoką wartość merytoryczną przedstawionych badań. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018 r. poz. 1688). **Wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lekarza Anety Joanny Kosiorek do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.** Wniosek o wyróżnienie motywuję wysoką jakością przeprowadzonych badań naukowych co wskazuje na biegłe opanowanie przez Doktorantkę warsztatu pracy naukowej oraz dużym znaczeniem praktycznym wyników. Ponadto wyniki badań zostały opublikowane w prestiżowych czasopismach naukowych.

Łódź 14.11.2023

Prof. dr hab. n. med. Agata Bielecka-Dąbrowa

KIEROWNIK
KLINIKI KARDIOLOGII
I WAD WRODZONYCH DOROSŁYCH
Instytutu "Centrum Zdrowia Matki Polki"

Prof. dr hab. n. med. Agata Bielecka-Dąbrowa