

Klinika Kardiologii, Lipidologii  
i Chorób Wewnętrznych  
z Oddziałem Intensywnego  
Nadzoru Kardiologicznego  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku  
ul. Żurawia 14  
15-540 Białystok



Department of Cardiology, Lipidology,  
and Internal Medicine with Intensive  
Cardiac Care Unit

Medical University of Białystok  
Zurawia Street 14  
15-540 Białystok

Tel.(+48 600044992)

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Anna Tomaszuk-Kazberuk

---

Białystok, 11.11.2024r.

Prof. Anna Tomaszuk-Kazberuk

**Recenzja rozprawy na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych  
i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne**

**lek. Pawła Siwołowskiego**

**pt. "Zastosowanie nowoczesnych metod efektywnego odwadniania  
u chorych z ostrą dekompenzacją niewydolności serca"**

W odpowiedzi na narastającą liczbę przypadków ostrej dekompenсации niewydolności serca (ADHF) rozwijają się innowacyjne metody odwadniania, których celem jest skuteczna i bezpieczna redukcja objętości płynów w organizmie, co przyczynia się do poprawy hemodynamiki i funkcji serca oraz zapobiega dalszej progresji niewydolności serca. Zgodnie z wytycznymi ESC diuretyki pętlowe, stanowią podstawowy element leczenia odwodniającego w ADHF, często w połączeniu z lekami wazodilatacyjnymi. Ze względu na częste zjawisko oporności na diuretyki współczesne strategie obejmują stosowanie wysokich dawek diuretyków oraz terapię sekwencyjną (dodanie tiazydów lub antagonistów aldosteronu w celu wzmocnienia efektu diuretycznego). Dodatkowo, rozwinięto techniki ciągłej infuzji diuretyków.

Z drugiej strony, ultrafiltracja stanowi nowoczesną metodę mechanicznego usuwania nadmiaru płynów z organizmu i znajduje zastosowanie u pacjentów z ADHF, którzy nie reagują na leczenie diuretykami. Proces ten pozwala na precyzyjne usuwanie płynów z naczyń krwionośnych, przy zachowaniu równowagi elektrolitowej i ograniczeniu ryzyka hiponatremii oraz hipokaliemii. Ultrafiltracja wykazuje również korzystne działanie

hemodynamiczne. Dążenie do zwiększenia skuteczności i bezpieczeństwa leczenia odwodniającego w ADHF pozostaje priorytetem w celu zmniejszenia częstości nawrotów, poprawy jakości życia pacjentów oraz redukcji śmiertelności w tej grupie chorych.

Współistniejąca bardzo często z niewydolnością serca przewlekła choroba nerek oraz pogorszenie funkcji nerek w trakcie hospitalizacji są niezależnym czynnikiem złego rokowania pacjentów z ostrą niewydolnością serca. Brak też jak dotąd zaleceń odnośnie zasad monitorowania terapii diuretycznej. Dlatego też praca doktorska będąca analizą populacji pacjentów poddanych nowoczesnym metodom efektywnego odwadniania u chorych z ADHF jest szczególnie cenna i ciekawa. Temat pracy lek. Pawła Siwołowskiego uważam za bardzo aktualny i mający ważne znaczenie kliniczne.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska jest oparta o monotematyczny spójny cykl 2 prac oryginalnych, artykułów opublikowanych w międzynarodowych czasopismach naukowych indeksowanych w bazie PubMed. Poszczególne publikacje czytałam z dużym zainteresowaniem i przyjemnością. Doktorant jest pierwszym Autorem w drugiej publikacji, a dołączone do rozprawy oświadczenia Współautorów wskazują na znaczący indywidualny wkład Doktoranta w opracowanie koncepcji badań, zbieranie materiału, analizę i interpretację danych oraz przygotowanie tekstu manuskryptów. Dotyczy to także w pierwszej pracy, w której jest trzecim autorem.

Pragnę podkreślić, że praca doktorska została przeprowadzona pod okiem Promotora Pana Prof. dra hab. n. med. Piotra Ponikowskiego – prawdziwego luminarza nauki, wybitnego międzynarodowego eksperta w dziedzinie niewydolności serca, autora przełomowych badań oraz europejskich wytycznych w tej dziedzinie.

Rozprawa zawiera spis treści, wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską, wykaz stosowanych skrótów, wprowadzenie, opis celów prezentowanego cyklu publikacji, opis materiałów i metod, kopie opublikowanych prac, podsumowanie i wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, bibliografię, zgodę komisji bioetycznej oraz oświadczenia o współautorstwie. Na końcu znalazły się informacje na temat dorobku naukowego, który jest imponujący, obejmuje 17 publikacji o łącznym IF 118,351 (punkty ministerialne: 1319,0), a także współautorstwo 3 rozdziałów w podręcznikach oraz udział w powstaniu 36 abstraktów prezentowanych na kongresach krajowych i zagranicznych.

Rozprawa obejmuje 69 stron. Całość została zredagowana bardzo przejrzyście i starannie. Tytuł pracy właściwie odzwierciedla treść rozprawy. We wstępie Doktorant w

zwięzły sposób przedstawia najważniejsze fakty dotyczące nowoczesnych metod efektywnego odwadniania u chorych z ADHF. Ten fragment świadczy o dobrej znajomości tematu przez Doktoranta, który trafnie identyfikuje luki w aktualnym stanie wiedzy.

Piśmiennictwo w poszczególnych pracach cyklu jest starannie dobrane i odnosi się bezpośrednio do poruszanej w rozprawie problematyki. Założenia i cele pracy zostały sformułowane jednoznacznie. Głównym celem badania była ocena zastosowania furosemidu w połączeniu z metodą kontrolowanego odwadniania z zastosowaniem systemu RenalGuard, u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca i niewydolności serca oraz próba identyfikacji pacjentów, którzy odniosą istotnie większą korzyść z tej formy terapii, na podstawie analizy potencjalnego związku pomiędzy odpowiedzią diuretyczną a profilem klinicznym tych pacjentów i stężeniami wybranych markerów biochemicznych.

Metodyka badań została szczegółowo przedstawiona w poszczególnych publikacjach. Metody statystyczne zostały dobrane prawidłowo. Praca powstała w Klinice Kardiologii Ośrodka Chorób Serca 4. Wojskowego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu, gdzie od lat diagnozuje się, kontroluje i leczy pacjentów z niewydolnością serca. Do badania włączono chorych, którzy byli hospitalizowani z powodu wystąpienia ADHF. W ramach rozprawy przeprowadzono dwa badania, których wyniki opublikowano w recenzowanych czasopismach międzynarodowych w formie dwóch manuskryptów (**łącznie IF 14,157, łączna punktacja MNiSW 300**):

1. Jan Biegus, Robert Zymliński, **Paweł Siwołowski**, Jeffrey Testani, Joanna Szachniewicz, Agnieszka Tycińska, Waldemar Banasiak, Andrew Halpert, Howard Levin, Piotr Ponikowski. Controlled decongestion by Reprieve therapy in acute heart failure: results of the TARGET-1 and TARGET-2 studies. Eur J Heart Fail. 2019 Sep;21(9):1079-1087. doi: 10.1002/ejhf.1533. Epub 2019 Aug 29. **IF 11,627, punkty MNiSW 200.**

Pierwsza praca jest prospektywną analizą leczenia 19 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, hospitalizowanych z powodu ADHF z utrzymującymi się objawami przewodnienia, w której oceniano czy zastosowanie systemu RenalGuard w połączeniu ze standardową terapią opartą na diuretyku pętlowym poprawi efektywność odwadniania.

Druga praca wchodząca w skład cyklu to:

2. **Paweł Siwołowski**, Piotr Gajewski, Mateusz Sokolski, Robert Zymliński, Mateusz Guzik, Joanna Szachniewicz, Piotr Ponikowski Diuretic treatment using the RenalGuard® system in patients hospitalized due to acute decompensated heart failure

and characterization of the profile of patients with good and poor response to treatment – preliminary study. *Cardiology Journal* 2024 (*Ahead of print*) doi: 10.5603/cj.102386, **IF2023 2,5, punkty MNiSW 100.**

Druga praca jest retrospektywną analizą wybranych parametrów klinicznych i biochemicznych, której celem było określenie czynników związanych z lepszą odpowiedzią diuretyczną i największą korzyścią kliniczną po zastosowaniu terapii systemem RenalGuard.

Doktorant wykazał, że zastosowanie systemu RenalGuard w połączeniu ze standardową terapią opartą na diuretyku pętlowym daje możliwość skutecznego i bezpiecznego odwadniania pacjentów hospitalizowanych z powodu ADHF z objawami przewodnienia. Procedura była dobrze tolerowana, żaden z pacjentów nie miał infekcji ani innych powikłań związanych z procedurą, zarówno w czasie jej trwania jak i po fazie leczenia. Podczas całego okresu leczenia skurczowe ciśnienie krwi pozostawało stabilne, wszyscy pacjenci odnotowali istotną poprawę objawów HF, a w 30-dniowej obserwacji nie odnotowano zgonów ani poważnych zdarzeń niepożądanych.

Według wykazanych przez Doktoranta danych pacjenci z grupy „good diuretic responders” mieli istotnie niższe stężenie kreatyniny, magnezu i azotu mocznika oraz istotnie statystycznie większą zdolność do rozcieńczania moczu w 12 i 24 godzinie terapii, ponadto charakteryzowali mniejszym nasileniem objawów przewodnienia oraz mniejszą sumaryczną dawką furosemidu potrzebną do osiągnięcia zakładanego efektu diuretycznego. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stężeniach elektrolitów w próbkach moczu pobranych w określonych przedziałach czasowych terapii.

Uzyskane przez lek. Pawła Siwołowskiego wyniki mogą wskazywać na potencjalną możliwość zastosowania systemu RenalGuard jako nowej metody bezpiecznego i efektywnego, kontrolowanego odwadniania w leczeniu wyselekcjonowanej grupy pacjentów z ADHF w połączeniu ze standardowym leczeniem diuretykiem pętlowym. Jednocześnie wskazują nowe kierunki prac nad rozwojem technik odwadniania, poznawaniem mechanizmów odpowiedzi diuretycznej, działania nefroprotekcynowego oraz identyfikacją grupy chorych, którzy odniosą największą korzyść z tego rodzaju terapii.

Przy okazji chciałabym zadać Doktorantowi następujące pytania:

1. Przytoczył Pan dane epidemiologiczne świadczące o tym, że w Polsce odsetek pacjentów z HF jest znacznie większy niż w innych krajach europejskich. Jak można wytłumaczyć to niekorzystne zjawisko?
2. Jak szerokie zastosowanie ma obecnie system RenalGuard?
3. Jakie są przeciwwskazania do stosowania systemu RenalGuard?

Wnioski zostały przedstawione w sposób przejrzysty i nawiązujący do sformułowanych wcześniej celów rozprawy doktorskiej.

W pracy występują drobne potknięcia stylistyczne i interpunkcyjne, brak jest przecinków w kilku zdaniach podrzędnie złożonych. Przy poszczególnych publikacjach warto byłoby zamieścić wartość IF oraz liczbę punktów MNiSW oraz rozszerzyć listę skrótów. Potknięcia te nie wpływają jednak istotnie na moją pozytywną ocenę pracy doktorskiej.

Podsumowując, przedstawiona do recenzji rozprawa stanowi oryginalne dokonanie Doktoranta i świadczy o Jego dojrzałości naukowej i klinicznej oraz o opanowaniu warsztatu pracy naukowej. Chciałabym podkreślić, że uzyskane wyniki stanowią cenne źródło wiedzy dotyczące ważnego tematu leczenia pacjentów z ADHF. Przedstawione analizy wnoszą szereg nowych informacji do dalszego wykorzystania praktycznego.

Rozprawa doktorska bez wątpienia spełnia warunki określone w art. 13 Ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.). Mam zaszczyt i przyjemność zwrócić się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu z prośbą o dopuszczenie lek. Pawła Siwołowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Anne Tomaszuk  
- Karbenke

