

Kraków, dnia 6 grudnia 2020 roku

dr hab. n. med. Paweł Rubiś  
Klinika Chorób Serca i Naczyń UJ CM  
Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II  
31-202 Kraków, ul. Prądnicka 80

**Recenzja rozprawy doktorskiej lekarz Justyny Marii Sokolskiej**

**Tytuł rozprawy: „Dynamika narastania i charakterystyka objawów ostrej niewydolności serca – implikacje kliniczne, rokownicze i terapeutyczne”**

**Promotor: prof. dr hab. n. med. Piotr Ponikowski**

Ostra niewydolność serca (ang. *acute heart failure* – *AHF*) ze względu na swoje rozpowszechnianie, stale narastającą częstość i w dalszym ciągu brak jednoznacznie udowodnionych skutecznych form terapii jest jednym z najważniejszych problemów współczesnej kardiologii. Pomimo intensywnych badań wciąż niejasnych jest wiele kwestii, w tym niektóre o fundamentalnym znaczeniu, jak choćby wybór optymalnej terapii u poszczególnych chorych. Złożoność i wielowymiarowość AHF jest coraz mocniej dostrzegana, a definicja AHF ewoluuje w kolejnych wytycznych i stanowiskach grup roboczych. Patogeneza AHF jest o wiele bardziej złożona niż uprzednio uważano i z pewnością nie ogranicza się do „prostej akumulacji płynów – prowadzącej do objawów zastoju”. Coraz bardziej podkreśla się rolę nadmiernej aktywacji adrenergicznej, redystrybucji płynów, indywidualnej odpowiedzi na farmakoterapię czy wpływu chorób współistniejących. Z drugiej strony pacjenci z AHF stanowią jedną z najczęstszych grup chorych hospitalizowanych w trybie pilnym lub nagłym. Diagnostyka AHF powinna więc być prosta, oparta o nieskomplikowane algorytmy i w sposób jasny przekładać się na terapię. Pomimo ogromnego postępu diagnostyki kardiologicznej, zwłaszcza obrazowej, podstawą postępowania w AHF jest badanie podmiotowe i przedmiotowe, które odpowiednio przeprowadzone dostarcza kluczowych informacji, umożliwiając stratyfikację chorych i wybór wstępnego leczenia. O ile w stabilnej niewydolności serca interwencje terapeutyczne są skuteczne i bardzo dobrze udokumentowane, to w AHF postępowanie jest w dużej mierze objawowe, np. leczenie diuretyczne, a liczne testowane nowe formy terapii nie spełniły pokładanych w nich nadziei. Ten niezrozumiały brak sukcesów terapeutycznych w AHF, pomimo ogromnych nakładów ludzkich i finansowych, jest punktem wyjścia recenzowanej rozprawy doktorskiej lek. Justyny Sokolskiej. Doktorantka wraz z zespołem renomowanej Kliniki wrocławskiej postanowiła zgłębić temat charakterystyki i odpowiedzi na leczenie pacjentów z AHF. Podjęcie takiego tematu należy uznać za w pełni uzasadnione, a nowatorskie podejście do poszczególnych zagadnień dodatkowo podnosi wartość naukową całej pracy.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska składa się z cyklu 2 monotematycznych artykułów dotyczących AHF opublikowanych w renomowanym piśmie kardiologicznym poświęconym tematyce niewydolności – *ESC Heart Failure* (impact factor, IF – 3,902, punktacja MNiSW – 40), które jest dodatkowo jednym z dwóch flagowych pism Europejskiej Asocjacji Niewydolności Serca (ang. *Heart Failure Association* – *HFA*) i należy do prestiżowego grona pism – *ESC Journals Family*. Publikacje w *ESC Heart Failure* ukazały się w latach 2019-2020. Sumaryczny IF wynosi 7,804; a sumaryczna punktacja MNiSW – 80. Obydwie prace przeszły tym samym wymagający proces recenzencki i spełniły wysokie wymagania stawiane dla prac publikowanych w *ESC Heart Failure*.

Każdy z prezentowanych artykułów jest pracą zbiorową (10 autorów w pierwszej publikacji i 11 autorów w drugiej publikacji), w których Doktorantka jest pierwszym, a jej Promotor ostatnim autorem. Do każdej publikacji Doktorantka przedłożyła oświadczenie własne, określające indywidualny wkład oraz oświadczenia współautorów. Wkład Doktorantki w powstanie niniejszych publikacji obejmował: opracowanie koncepcji badań, kierowaniu projektem, rekrutacji pacjentów do badania, analizie statystycznej oraz interpretacji danych, pisaniu i edycji artykułu, redagowaniu rycin i tabel oraz wyborze piśmiennictwa. Ponadto lek. Justyna Sokolska w obydwu pracach była autorem korespondencyjnym. Oświadczenia Doktorantki oraz wszystkich współautorów potwierdzają, że Doktorantka jako jedyna uczestniczyła w wykonywaniu wszystkich wyodrębnionych zadań, a jej wkład jest największy i możliwy do określenia.

Rozprawa doktorska składa się z 69 stron, w tym stroną tytułową, podziękowania i spis treści. Układ rozprawy jest typowy i podzielony na:

- Wprowadzenie
- Cele projektu badawczego
- Materiał i metody
- Kopie dwóch artykułów będących podstawą rozprawy doktorskiej
- Podsumowanie i wnioski
- Streszczenie w języku angielskim
- Bibliografię
- Zgodę komisji bioetycznej
- Oświadczenia o współautorstwie
- Dorobek naukowy – syntetyczne przedstawienie pozostałego dorobku naukowego

W 2-stronnicowym Wstępie Doktorantka w treściwy i zwięzły sposób omawia definicję, epidemiologię, patogenezę, diagnostykę i rokowanie w AHF. W dwóch końcowych akapitach Doktorantka wprowadza koncepcję profilowania (fenotypowania) chorych z AHF.

Podstawowym celem rozprawy jest charakterystyka kliniczna chorych z AHF na podstawie dwóch rodzajów kryteriów:

- 1) dynamiki narastania duszności (problematyka podjęta w pierwszej publikacji)
- 2) rodzaju zastoju (problematyka w drugiej publikacji).

Oprócz tego Doktorantka wyodrębnia kilka bardziej szczegółowych celów, do których należą:

- a) zbadanie związku między klinicznymi fenotypami AHF a odpowiedzią na leczenie:
  - i. ocenianą subiektywnie przez pacjentów
  - ii. ocenianą na podstawie obiektywnych pomiarów (laboratoryjnych, hemodynamicznych)
- b) zbadanie związku między klinicznymi fenotypami AHF a rokowaniem
- c) poszukiwanie czynników predykcyjnych niekorzystnego przebiegu AHF
- d) ocena możliwych implikacji klinicznych, wynikających z przeprowadzonych badań.

W 2-stronnicowym podrozdziale Metodyka krótko opisano sposoby stratyfikacji pacjentów i wykonane badania, które obejmują szczegółowe badanie podmiotowe i przedmiotowe, z uwzględnieniem specyfiki oddziału ratunkowego/izby przyjęć pilnych pacjentów. Kluczowe parametry kliniczne, takie jak subiektywna ocena stopnia duszności, zjawiska osłuchowe w płucach oraz ekwiwalenty zastoju obwodowego (wodobrzusze, stopień wypełnienia żył szyjnych, zasięg obrzęków obwodowych), a także zmiany w zakresie wartości ciśnienia tętniczego oraz wagi ciała, były cyklicznie powtarzane. Badania

laboratoryjne, oprócz standardowego panelu, obejmują m. in. peptydy natriuretyczne, troponinę i endotelinę. Unikatowo badacze powtarzali ww. pomiary laboratoryjne po uzyskaniu stabilizacji chorych. Autorzy wyodrębnili także kilka punktów końcowych, do których należały: śmiertelność wewnątrzszpitalna, pogorszenie niewydolności krążenia w trakcie hospitalizacji (pomimo stosowanego leczenia), czas trwania hospitalizacji i 12-miesięczna śmiertelność. Doktorantka, wraz z zespołem badawczym, zastosowała odpowiednią analizę statystyczną, w tym analizę Coxa i Kaplan-Meier'a.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska obejmuje dwa retrospektywne badania, których rekrutacja była przeprowadzona: IX 2010 – VII 2012 (pierwsza publikacja) oraz 2010 – 2012 i 2016 – 2017 (druga publikacja). Ze względu na retrospektywny charakter obydwu prac – wszystkie podziały i stratyfikacje pacjentów zostały przeprowadzone *post hoc*.

W pierwszej publikacji z ESC Heart Failure (*ESC Heart Fail. 2019; 6: 16-26*) wykonano retrospektywną analizę 137 pacjentów z dusznością jako podstawową manifestacją AHF. Na podstawie czasu trwania duszności (punkt odcięcia – 7 dni) badacze unikatowo podzielili chorych na tych z ostrym początkiem duszności (objawy poniżej 7 dni) i chorych z podoстрыm początkiem (objawy > 7 dni). Należy podkreślić, że ten prosty podział nie był wcześniej stosowany. W ten sposób sklasyfikowani pacjenci istotnie różnili się między sobą w zakresie kilku kluczowych parametrów: chorzy z ostrym początkiem duszności mieli wyższe wyjściowe ciśnienie tętnicze (zarówno skurczowe i rozkurczowe), mieli częściej umiarkowany/nasilony zastój płucny, a rzadziej wodobrzusze oraz niższe stężenie bilirubiny. Odpowiedź na zastosowane różniła się między grupami – chorzy z ostrym początkiem mieli zdecydowanie lepszą i szybszą odpowiedź, co wyrażało się: niższymi dawkami Furosemidu, większą redukcją skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego i większą poprawą subiektywną w zakresie odczuwanej duszności, a także większą redukcją poziomu NT-proBNP i endoteliny. Ponadto lepsza odpowiedź na leczenie pacjentów z ostrym początkiem duszności przekładała się na lepsze rokowanie krótko- i długo-terminowe.

W drugiej publikacji (*ESC Heart Fail. 2020 Sep 10. Doi: 10.1002/ehf2.12973*) kontynuowano koncepcję wstępnej stratyfikacji chorych z AHF, aczkolwiek podstawą podziału był tutaj – rodzaj zastoj (płucny, obwodowy lub mieszany). Spośród 352 pacjentów z AHF – u 52 (15%) rozpoznano izolowany zastój płucny, u 31 (9%) izolowany zastój obwodowy, a u 269 (76%) zastój mieszany. Podobnie i w tej pracy obserwowano istotne różnice w wyjściowej charakterystyce pomiędzy grupami. Pacjenci z mieszaną formą zastoj (mieszany) mieli częściej długo-trwały przebieg niewydolności serca, najwyższe stężenie NT-proBNP i najniższą wartość hemoglobiny i hematokrytu. Z kolei chorzy z izolowanym zastojem obwodowym mieli najwyższe stężenia enzymów wątrobowych (AST, ALT, GGT) oraz najniższy poziom albuminy. Rodzaj zastoj (mieszany) determinował odpowiedź na leczenie – chorzy z izolowanym zastojem płucnym mieli najszybszą i najlepszą odpowiedź na leczenie (krótszy czas hospitalizacji, największe spadki ciśnienia tętniczego i częstości pracy serca i największą redukcję duszności – ocenianą w 10-stopniowej skali Likerta). Bardzo ważną obserwacją jest fakt, że redukcja wagi ciała, pomimo intensywnego leczenia diuretycznego, była najniższa u chorych z izolowanym zastojem płucnym, co wskazuje na złożoną patogenezę zastoj (mieszany) płucnego. Najlepsze rokowanie długo-terminowe było u chorych z izolowanym zastojem płucnym, a rokowanie było podobnie gorsze w grupach z izolowanym zastojem obwodowym i zastojem mieszanym. Bazując na tej obserwacji udowodniono, że obecność zastoj (mieszany) obwodowego jest niezależnym predyktorem rocznej śmiertelności i zwiększa ryzyko ponad 2,5-krotnie.

Doktorantka dojrzałe w obydwu pracach wymienia ograniczenia badania, do których zalicza: retrospektywny charakter obydwu prac i stosunkowo niewielką liczbę chorych (zwłaszcza w przypadku pierwszej publikacji), arbitralne kryterium czasu trwania duszności – 7 dni czy późniejszą stratyfikację

pacjentów na podstawie zgromadzonych danych klinicznych. Z obowiązku recenzenta należałoby dodać: brak wyjściowego oszacowania wymaganej liczby chorych (tzw. *power calculation*), co wynika oczywiście z retrospektywnego charakteru prac czy braku rutynowego zastosowania dodatkowych metod diagnostycznych do stratyfikacji chorych, np. zdjęcie klatki piersiowej z oceną obecności i stopnia zastoiny płucnego czy ultrasonografii płucnej. Nie można oczywiście wykluczyć pewnego braku/niekompletności danych, zwłaszcza w przypadku badania przeprowadzonego w latach 2010 – 2012 (prawie 10 letni okres do przeprowadzenia analiz).

Obydwe prace konsekwentnie wykazały, że wyjściowe fenotypowanie chorych z AHF na podstawie bardzo prostego podziału klinicznego, ma fundamentalne znaczenie. Doktorantka wraz z całym zespołem badawczym po raz pierwszy udowodnili, że pacjenci z AHF z różną wyjściową prezentacją kliniczną to nie jednorodna grupa z AHF, a wręcz przeciwnie pacjenci nieraz skrajnie różni się między sobą. Bardzo często w medycynie przełomowe odkrycia są w gruncie rzeczy proste (a przez to „ukryte”) i dopiero po ich przedstawieniu ukazuje się ich oczywistość. Tak jest właśnie w przypadku pionierskich badań lek. Justyny Sokolskiej – po przeczytaniu obydwu publikacji jasne jest, że dotychczasowe postępowanie w AHF „nie mogło się udać” ponieważ postępując identycznie z różnymi chorymi – nie można osiągnąć sukcesu. Teraz wiadome jest, że choć chorzy z ostrą postacią duszności wymagają szybkiego działania i ich wyjściowa prezentacja kliniczna jest „najbardziej dramatyczna”, to w gruncie rzeczy leczenie u nich przebiega najlepiej, a ich rokowanie jest najkorzystniejsze. Z drugiej strony, pacjenci z wolno narastającymi objawami, choć wyjściowo wydają się być w „lepszem stanie” (co też może fałszywie obniżać czujność) – w rzeczywistości gorzej odpowiadają na terapię, a odległe rokowanie mają gorsze. Zastosowany w drugiej pracy podział na podstawie rodzaju zastoiny – jest rozwinięciem koncepcji fenotypowania chorych. Obecność zastoiny obwodowego jest kluczowym parametrem determinującym losy chorych. Ta obserwacja ma swoje głębokie uzasadnienie patofizjologiczne – w pierwszych latach niewydolność lewo-komorowa determinuje przebieg kliniczny, natomiast później wraz z postępującą niewydolnością prawo-komorową, wtórną niedomykalnością trójdzielną i rozwojem wtórnego nadciśnienia płucnego – na pierwszy plan przesuwa się patologia prawej części serca. Wyniki uzyskane przez Doktorantkę mogą znacząco zmienić postępowanie z chorymi z AHF, a już z pewnością powinny się przełożyć na zdecydowanie większą selektywność przy kwalifikacji pacjentów do badań klinicznych. Wysoce prawdopodobne jest, że spektakularne niepowodzenia kilku ostatnich badań randomizowanych w AHF wynikają m. in. z braku wyjściowego fenotypowania chorych z AHF i traktowaniu wszystkich identycznie.

Udzielone odpowiedzi na jedne pytania – od razu generują kolejne i zmuszają do kolejnych badań i analiz. Doktorantka wraz z zespołem w pełni zrealizowała podstawowy cel pracy, czyli szczegółowo opracowała charakterystykę kliniczną chorych z AHF, jak również szereg dodatkowych zagadnień. Bazując na przedstawionych przez Doktorantkę wynikach pojawia się kilka pytań, na które odpowiedzi mogą dodatkowo przyczynić się lepszemu poznania chorych z AHF:

- Czy zgromadzone dane pozwalają na porównanie kluczowych parametrów echokardiograficznych (morfologia i funkcja lewej i prawej komory – np.: wymiary, pola powierzchni objętości, FW, TAPSE, etc.) między pacjentami sklasyfikowanymi na podstawie rodzaju zastoiny (druga publikacja)?
- Czy były jakieś istotne różnice (kliniczne, laboratoryjne, echokardiograficzne, w zakresie stosowanej terapii, rokowania) między pacjentami zrekrutowanymi w latach 2010-2012 a grupą z 2016-2017?

- Uwzględniając istotne znaczenie uzyskanych wyników – jaka jest wg Doktorantki rola badań dodatkowych – RTG klatki piersiowej i ultrasonografii płucnej w diagnostyce pacjentów z AHF na SOR/izbie przyjęć? Czy powinna być rutynowo stosowana czy wystarczą kryteria przedstawione przez Doktorantkę w ww. publikacjach?

Pozostały dorobek naukowy lek. Justyny Sokolskiej również przedstawia się imponująco. Doktorantka jest współautorem 18 impaktowanych publikacji, w tym dwóch prac w niezwykle prestiżowych pismach z *ESC Journals Family* – pierwszym autorem opisu przypadku opublikowanego w *European Heart Journal* (IF 22,673) oraz współautorem publikacji w *European Journal of Heart Failure* (IF 11,627). Sumaryczny IF lek. Justyny Sokolskiej jest bardzo wysoki i wynosi 72,371 a punktacja MNiSW 1338. Dodatkowo należy podkreślić ogromny wzrost dorobku naukowego Doktorantki w ciągu ostatnich dwóch lat, tj. z punktacji MNiSW 138 w roku 2018 do 1338 w roku 2020 (wzrost 10-krotny). Doktorantka jest także autorką licznych streszczeń prezentowanych na krajowych i międzynarodowych konferencjach.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Justyny Sokolskiej stanowi nowatorskie i unikalne podejście do wydawałoby się dość dobrze zbadanego tematu stratyfikacji chorych z AHF. Dostarczone dane powinny przelożyć się na ponowne zdefiniowanie chorych z AHF, zarówno w kontekście czysto praktycznym (codzienne postępowanie na SOR, izbie przyjęć) jak i w szerszym kontekście naukowo-badawczym. Wydaje się, że wyniki badań mogą mieć wpływ na modyfikację procesu diagnostycznego w AHF w przyszłych rekomendacjach.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.)”. W związku z powyższym zwracam się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Justyny Sokolskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Paweł Rubiś