



Warszawa, 29 grudnia 2020 roku

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Justyny Marii Sokolskiej:

**Dynamika narastania i charakterystyka objawów ostrej niewydolności serca
- implikacje kliniczne, rokownicze i terapeutyczne**

Ostra niewydolność serca jest jedną z najczęstszych przyczyn hospitalizacji osób powyżej 65 roku życia. W ostatnich latach obserwujemy dynamiczny rozwój farmakoterapii i leczenia interwencyjnego przewlekłej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową, prowadzący do - udowodnionej w dużych badaniach klinicznych - redukcji śmiertelności w tej grupie chorych. W przeciwieństwie do postępów w zakresie terapii przewlekłej niewydolności serca, w ostrej niewydolności serca nie dysponujemy leczeniem o jednoznacznie udowodnionym korzystnym wpływie na rokowanie, które w tej grupie chorych pozostaje dramatycznie złe, z ryzykiem zgonu w ciągu 5 lat od hospitalizacji z powodu ostrej niewydolności serca sięgającym 50%. Postępowanie w ostrej niewydolności serca obejmuje z jednej strony identyfikację i leczenie jej przyczyny, a z drugiej strony leczenie objawowe, którego rodzaj zależy od profilu klinicznego pacjenta. Odpowiednie fenotypowanie chorych z ostrą niewydolnością serca jest kluczem do skutecznego postępowania objawowego i obejmuje podział na 4 profile kliniczne („ciepły-suchy”, „ciepły-mokry”, „zimny-suchy” i „zimny-mokry”). Jednak ten podział nie wyczerpuje w pełni zróżnicowanego spektrum objawów obecnych u chorych z ostrą niewydolnością serca. Dokładniejsze opisanie fenotypów klinicznych ostrej niewydolności serca może pozwolić na lepsze zrozumienie jej patofizjologii, lepszą stratyfikację ryzyka w tej grupie pacjentów, a w przyszłości - na indywidualizację podejścia terapeutycznego, która może przełożyć się ostatecznie na poprawę rokowania w tej wymagającej populacji chorych. Dlatego też **temat pracy** lek. Justyny M. Sokolskiej oceniam jako bardzo aktualny, istotny poznawczo i mający potencjalnie duże implikacje kliniczne.

W tym miejscu należy podkreślić, że Doktorantka swoje badania przeprowadziła pod kierunkiem Pana Profesora Piotra Ponikowskiego - światowego eksperta z zakresu niewydolności serca, poprzedniego Przewodniczącego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego i pierwszego autora wytycznych Europejskiego Towarzystwa

Kardiologicznego dotyczących postępowania w niewydolności serca - dokumentu, obowiązującego wszystkich kardiologów w Europie. Klinika kierowana przez Promotora pracy Pana Profesora Piotra Ponikowskiego należy do wiodących ośrodków klinicznych i naukowych w Polsce i Europie, i było w niej inicjowanych i prowadzonych wiele pionierskich badań w dziedzinie niewydolności serca, w tym przeprowadzone z ogromnym światowym sukcesem, międzynarodowe badanie AFFIRM-AHF, którego wyniki zostały niedawno opublikowane w jednym z najbardziej prestiżowych czasopism medycznych - czasopiśmie *Lancet*. Także drugi ośrodek, w którym Doktorantka przeprowadzała swoje badania, to klinika o uznanej randze i znaczeniu w kraju, z niewydolnością serca jako wiodącym kierunkiem badań naukowych, kierowana przez uznanego polskiego naukowca i eksperta w dziedzinie kardiologii Pana Profesora Waldemara Banasiaka. Wysoki poziom naukowy i ranga obu ośrodków, w których Doktorantka prowadziła swoje badania, są gwarancją rzetelności naukowej i poprawności badawczej.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska jest oparta na **cyklu 2 prac oryginalnych**, opublikowanych w języku angielskim w recenzowanym, międzynarodowym czasopiśmie *ESC Heart Failure*, należącym do prestiżowej grupy czasopism Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC). Łączny Impact Factor obu prac wynosi 7,804 (IF za rok 2019). Doktorantka jest pierwszą autorką i zarazem autorką korespondencyjną obu tych artykułów, a dołączone do rozprawy oświadczenia wszystkich Współautorów wskazują na znaczący indywidualny wkład Doktorantki w opracowanie koncepcji obu badań, rekrutację pacjentów, zbieranie, analizę i interpretację danych oraz przygotowanie tekstu obu manuskryptów.

Rozprawa została opatrzona spisem treści, wykazem stosowanych skrótów, wprowadzeniem, opisem celów projektu badawczego, opisem materiałów i metod, wykazem publikacji stanowiących rozprawę doktorską, podsumowaniem i wnioskami, streszczeniami w języku polskim i angielskim, wykazem piśmiennictwa oraz załącznikami, w skład których wchodzi zgoda komisji bioetycznej, w.w. oświadczenia Współautorów oraz wykaz publikacji Doktorantki (20 prac pełnotekstowych, z czego 9 z pierwszym autorstwem, a 18 w czasopismach z IF, o wysokim sumarycznym współczynniku oddziaływania [Impact Factor - 72,371; 1338 punktów MNiSW] oraz 24 streszczenia zjazdowe: z kongresów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego i prestiżowych konferencji międzynarodowych). Rozprawa obejmuje 69 stron. Całość została zredagowana przejrzyście i starannie.

Tytuł pracy właściwie odzwierciedla treść rozprawy.

We **wprowadzeniu** Doktorantka w zwięzły sposób przedstawia najważniejsze z punktu widzenia jej rozprawy doktorskiej zagadnienia z zakresu ostrej niewydolności serca. Ten fragment rozprawy świadczy o bardzo dobrej znajomości tematu przez Doktorantkę, która trafnie identyfikuje luki w aktualnym stanie wiedzy i problemy w postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym w ostrej niewydolności serca, uzasadniając podjęcie tematu badawczego. **Piśmiennictwo**, w liczbie 35 pozycji, jest aktualne, bardzo starannie dobrane i wyselekcjonowane, i odnosi się bezpośrednio do adresowanej w rozprawie problematyki. Jego rozszerzeniem jest piśmiennictwo cytowane w poszczególnych publikacjach składających się na cykl prac.

Cele projektu badawczego zostały sformułowane jednoznacznie i precyzyjnie.

Materiały i metody zostały przedstawione przejrzysto i rzeczowo. Doktorantka zwięźle opisała badane populacje chorych i precyzyjnie zdefiniowała punkty końcowe obu badań. Opis metod statystycznych został zawarty w poszczególnych pracach - metody te zostały dobrane prawidłowo.

Pierwsza praca wchodząca w skład cyklu prac niniejszej rozprawy doktorskiej jest **pracą oryginalną** (*Patterns of dyspnoea onset in patients with acute heart failure: clinical and prognostic implications. Sokolska JM, Sokolski M, Zymliński R, Biegus J, Siwołowski P, Nawrocka-Millward S, Jankowska EA, Todd J, Banasiak W, Ponikowski P. ESC Heart Fail. 2019; 6: 16-26*). Celem badania była ocena dynamiki narastania duszności u pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrej niewydolności serca i jej związku z charakterystyką kliniczną, przebiegiem wewnątrzszpitalnym i rokowaniem odległym tych chorych. Badanie było retrospektywną analizą danych 137 pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrej niewydolności serca, u których wiodącym objawem była duszność spoczynkowa. Pacjentów podzielono na dwie grupy: bardziej liczną grupę z ostrym początkiem duszności (objawy występujące ≤ 7 dni przed hospitalizacją) i mniej liczną grupę z podoстрыm początkiem duszności (objawy występujące > 7 dni przed hospitalizacją). W porównaniu do chorych, u których duszność narastała od > 7 dni przed hospitalizacją, pacjenci z ostrym początkiem duszności częściej zgłaszali poprawę objawów w ciągu pierwszych 6., 24. i 48. godzin

hospitalizacji, wymagali mniejszych dawek diuretyków dożylnych w ciągu pierwszych 48 godzin, rzadziej doświadczali ponownego zaostrzenia objawów w trakcie hospitalizacji i charakteryzowali się niższą śmiertelnością sercowo-naczyniową w obserwacji rocznej. U chorych z ostrym początkiem duszności obserwowano wyższe wartości ciśnienia tętniczego przy przyjęciu i większą ich redukcję w trakcie hospitalizacji, większą dynamikę stężeń peptydów natriuretycznych i istotnie częstszą ich redukcję w ciągu pierwszych 48 godzin hospitalizacji, jak również wyższe stężenia troponiny I o wysokiej czułości i większą redukcję stężeń endoteliny-1. Podostry początek objawów był niezależnym predyktorem zgonu sercowo-naczyniowego w obserwacji rocznej. Przed publikacją pełnotekstową powyższe wyniki były prezentowane w formie abstraktu w trakcie kongresu Asocjacji Intensywnej Terapii Kardiologicznej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Mediolanie w 2018 roku, gdzie zostały uznane za jedno z najważniejszych doniesień naukowych kongresu.

Druga praca wchodząca w skład rozprawy doktorskiej jest również **pracą oryginalną** (*Distinct clinical phenotypes of congestion in acute heart failure: characteristics, treatment response, and outcomes. Sokolska JM, Sokolski M, Zymliński R, Biegus J, Siwołowski P, Nawrocka-Millward S, Swoboda K, Gajewski P, Jankowska EA, Banasiak W, Ponikowski P. ESC Heart Fail. 2020; 7: 3830-3840*). Celem tej pracy było kliniczne profilowanie pacjentów z ostrą niewydolnością serca w zależności od typu zastoju: objawów izolowanego zastoju w krążeniu płucnym, objawów izolowanego zastoju obwodowego lub objawów zastoju zarówno w krążeniu małym jak i dużym. Badanie było analizą *post-hoc* danych 352 pacjentów, włączonych do dwóch prospektywnych rejestrów prowadzonych wcześniej w ośrodku wrocławskim. Pacjenci z zastojem zarówno w krążeniu małym, jak i dużym (a zatem z cechami zarówno lewo- jak i prawokomorowej niewydolności serca) charakteryzowali się częstszym wywiadem uprzedniej niewydolności serca oraz najwyższymi stężeniami peptydów natriuretycznych. Obecność zastoju w krążeniu obwodowym (będącego wyrazem prawokomorowej niewydolności serca) wiązała się z gorszymi parametrami nerkowymi i wątrobowymi przy przyjęciu do szpitala, dłuższym czasem hospitalizacji i wyższą śmiertelnością całkowitą w rocznej obserwacji. Obecność zastoju w krążeniu obwodowym przy przyjęciu do szpitala była niezależnym predyktorem zgonu po roku od hospitalizacji.

Podsumowanie (wraz z **Wnioskami**), podzielone na kilka podrozdziałów, w sposób klarowny przedstawia najważniejsze wyniki obu badań, odnosząc je do rzeczywistości

klinicznej i do sformułowanych wcześniej celów rozprawy doktorskiej. Ważnym podrozdziałem w tej części rozprawy jest paragraf dotyczący implikacji uzyskanych wyników dla planowania przyszłych badań klinicznych.

Streszczenia w języku polskim i angielskim prawidłowo podsumowują najważniejsze wyniki obu badań i wnioski całej rozprawy.

Przedstawioną do recenzji pracę oceniam bardzo wysoko. Uzyskane przez Doktorantkę wyniki potwierdzają znaczenie dokładnego badania podmiotowego i przedmiotowego w codziennej pracy w oddziale intensywnej opieki kardiologicznej. Staranne zebranie wywiadu i dobrze przeprowadzone badanie fizykalne wnoszą istotne informacje dotyczące rokowania, niezależnie od wyników badań dodatkowych i mogą umożliwiać dalszą stratyfikację ryzyka u chorych z ostrą niewydolnością serca. Są to niezmiernie ważne obserwacje w erze, w której coraz większą wagę przykładana się do wyrafinowanych badań laboratoryjnych i obrazowych, nie zawsze jednak dostępnych w warunkach ośrodków nieakademickich. Za szczególnie nowatorskie uważam wyniki pierwszej pracy, dotyczącej czasu narastania duszności przed hospitalizacją z powodu ostrej niewydolności serca. Wyniki badań Doktorantki umożliwiają bardziej precyzyjne fenotypowanie chorych z ostrą niewydolnością serca, co może stanowić podstawę do planowania badań klinicznych w tej populacji chorych.

W oparciu o wyniki rozprawy nasuwają mi się następujące **pytania**:

1) Czy według Doktorantki jakieś grupy leków (stosowane obecnie w terapii ostrej niewydolności serca, ale także nowe leki w trakcie badań klinicznych) mogłyby być szczególnie dedykowane konkretnym, wyodrębnionym przez Doktorantkę profilom klinicznym - i jeśli tak, to którym?

2) Ograniczeniem obu badań (wymienionym zresztą przez samą Doktorantkę) jest stosunkowo niewielka liczebność grup, a analizując wyniki można przewidywać, że część różnic między grupami mogła osiągnąć istotność statystyczną przy większej ich liczebności. Czy Doktorantka planuje kontynuację tych badań we współpracy z innymi ośrodkami dla zwiększenia liczebności badanej populacji? Jeżeli tak - o jakie zagadnienia Doktorantka rozszerzyłaby

analizy? Czy Doktorantka uwzględniłaby w takim badaniu jeszcze inne fenotypy kliniczne ostrej niewydolności serca i jeśli tak, to jakie?

Podsumowując, przedstawiona do recenzji rozprawa stanowi oryginalne dokonanie Doktorantki i świadczy o jej dużej dojrzałości naukowej i klinicznej oraz o bardzo dobrym opanowaniu warsztatu pracy naukowej, wymaganym od kandydatki na stopień doktora nauk medycznych. Wyniki badań Doktorantki poszerzają naszą wiedzę na temat fenotypów klinicznych ostrej niewydolności serca i ich znaczenia dla rokowania tych chorych, co może być przydatne w planowaniu badań klinicznych w tej populacji pacjentów, prowadząc do indywidualizacji terapii ostrej niewydolności serca i szybszego jej wdrażania w oparciu o profil kliniczny chorego.

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.). Mam zaszczyt i przyjemność zwrócić się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z prośbą o dopuszczenie lek. Justyny M. Sokolskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, biorąc pod uwagę wysoką wartość merytoryczną rozprawy i jej potencjalnie ważne implikacje kliniczne, wnoszę o wyróżnienie pracy.

A. Kapłon-Cieślicka

dr hab. n. med. Agnieszka Kapłon-Cieślicka

I Katedra i Klinika Kardiologii

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego