I KATEDRA i KLINIKA KARDIOLOGII
Warszawski Uniwersytet Medyczny

---

prof. zw. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC

Przewodniczący Rady Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa, 22 czerwca 2020 roku

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lek. Grażyny Prokop-Lewickiej

Rozprawa doktorska lek. Grażyny Prokop-Lewickiej p.t. ***„Analiza czynników predykcyjnych rokowania odległego pacjentów hospitalizowanych z powodu dekompensacji niewydolności serca"*** zrealizowana została pod kierunkiem dra hab. med. Andrzeja Kleinroka, w Oddziale Kardiologicznym Szpitala Wojewódzkiego w Zamościu – ośrodka *kardiologicznego o najwyższej referencyjności, od lat będącego liderem* prowadzenia własnych rejestrów klinicznych, oddziale o wszechstronnym i bogatym doświadczeniu w zakresie kardiologii prewencyjnej, zachowawczej, intensywnej, interwencyjnej, inwazyjnej, jak i elektroterapii, co ma zasadnicze znaczenie dla kompleksowej opieki nad pacjentem z niewydolnością serca.

Temat pracy dotyczy zagadnienia być może aktualnie najważniejszego w terapii kardiologicznej w Polsce, bowiem koszty hospitalizacji z powodu niewydolności serca są jednymi z największych w skali wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), epidemiologia wskazuje, że pacjentów z niewydolnością

serca mamy być może nawet 800 tys. osób w kraju, a i sam, krytykowany powszechnie system ambulatoryjnej opieki specjalistycznej nad tymi pacjentami, nie zapewnia optymalnej redukcji przypadków zaostrzenia niewydolności, wymagających hospitalizacji. Z tym większym zainteresowaniem przystąpiłem do lektury pracy doktorskiej lek. Grażyny Prokop-Lewickiej.

Doktorantka przedstawiła obserwację 648 pacjentów hospitalizowanych w latach 2001-2008 z powodu niewydolności serca (NS) w Oddziale Kardiologicznym Szpitala Wojewódzkiego w Zamościu. Do badania włączono chorych, którzy wymagali leczenia szpitalnego z powodu dekompensacji NS do klasy III lub IV wg NYHA i zostali wypisani do leczenia ambulatoryjnego. Obserwacja chorych trwała do 2016 roku, czas badania wyniósł średnio ponad 5 lat z medianą blisko 4 lata, a obserwacja została przeprowadzona bardzo skrupulatnie (końcowe dane o chorych uzyskano w 98% przypadków).

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa ma układ typowy, składa się ze 145 stron, ponad 50 rycin, wielu tabel (żałuję, że brak w dysertacji spisu tabel i rycin, bowiem ich numeracja jest dość skomplikowana i zależy od podrozdziału w rozdziale wyniki), wstępu, omówienia celów pracy, materiałów i metod, wyników, dyskusji wyników, wniosków. Dodatkowo zawiera streszczenia w języku polskim i angielskim, wykaz skrótów, załączniki i spis literatury. Bibliografia pracy to 208 pozycji literatury, nowoczesnej, dobrze dobranej i pozwalającej na dojrzałą dyskusję wyników. Miło recenzentowi, że w obszernym spisie prac wymieniono również polskie prace oryginalne, w tym ostatnio publikowane polskie rejestry czy polskie części rejestru europejskiego oceniającego terapię niewydolności serca.

W pracy zamieszczono informację o zgodzie komisji bioetycznej, jak i zgodę dyrekcji szpitala na analizę danych.

Jak słusznie zauważa Doktorantka już we wstępie pracy, *„(...) mała liczba badań analizujących śmiertelność odległą chorych z NS po okresie hospitalizacji nadal skłania do poszukiwania czynników predykcyjnych wpływających na rokowanie odległe chorych hospitalizowanych z powodu dekompensacji NS"* Szczególnie cenne są prace z długim horyzontem czasowym obserwacji, jak ma to miejsce w przypadku prezentowanej pracy, gdzie u części chorych obserwacja odległa jest aż 16-letnia.

Cele badania zostały jasno sformułowane na str. 18. Wyniki pracy przedstawione są klarownie i wyczerpująco. Zestawienia tabelaryczne i ryciny – czytelne i satysfakcjonujące Czytelnika. Zastosowane metody statystyczne – właściwie dobrane, referencyjne dla takiej właśnie analizy epidemiologicznej. Wnioski, sformułowane na str. 98, są udokumentowane i odpowiadają ściśle celom badania.

W trakcie wieloletniej obserwacji odległej zmarło trzy czwarte pacjentów z NS wypisanych ze szpitala, co jednoznacznie wskazuje, jak ważną jednostką chorobową jest NS. Częściej umierały osoby w wieku >71 lat przy wypisie, niepracujący, samotni, obciążeni współwystępowaniem przewlekłej choroby nerek, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Po raz kolejny, w polskiej populacji, Doktorantka odnotowała występowanie „paradoksu otyłości", polegającego na lepszym rokowaniu pacjentów z NS i nadwagą, a przede wszystkim otyłością. Ważnymi parametrami laboratoryjnymi wpływającymi na rokowanie okazały się być – również bez zaskoczenia w konfrontacji z innymi rejestrami: niedokrwistość, zmniejszona liczba erytrocytów, obniżony klirens kreatyniny.

Równie ważne są obserwacje dotyczące złej prognostycznie częstości rytmu serca równej lub powyżej 80 uderzeń na minutę (to dlatego tak ważna jest optymalizacja dawek beta-blokady oraz dołączanie do terapii iwabradyny), jak i gorszego rokowania tych, u których z racji zaawansowania NS musiano sięgnąć po metody elektroterapii (pacjenci ze stymulatorem, pacjenci z QRS>140 ms, wymagający resynchronizacji). Gorzej rokowali – co nie dziwi – pacjenci nieleczeni beta-blokadą czy inhibitorem konwertazy angiotensyny. Częściej umierali również pacjenci nieotrzymujący złożonego leku diuretycznego – Tialoridu® (połączenie hydrochlorotiazydu oraz amiloridu). To bardzo interesująca obserwacja, bowiem diuretyku nie są lekami o udowodnionym wpływie na poprawę rokowania w NS, a sam amilorid nie jest nawet wymieniany w wytycznych europejskich. Przypomnijmy, że amilorid jest diuretykiem oszczędzającym potas i nasilającym natriuretyczne, diuretyczne i hipotensyjne działanie hydrochlorotiazydu. Utrudnia wnikanie jonów wodorowych do nabłonków kanalików w dystalnej części nefronu, a tym samym hamuje przepływ tych jonów do miejsca ich wymiany na jony potasowe. W wyniku tego działania zmniejsza się reabsorpcja sodu i sekrecja

potasu oraz jonów wodorowych. Amilorid nie hamuje całkowicie procesu wymiany jonów sodowych na potasowe, ale wydatnie je zmniejsza. Ten interesujący mechanizm działania wart jest może przypomnienia zwłaszcza w dzisiejszych czasach, gdy zafascynowani jesteśmy inhibitorami SGLT2 (empagliflozyna, dapagliflozyna) w NS, a przecież te leki głównie nasilają natriurezę. W tym świetle, działanie oszczędzające potas amiloridu, na którym się przez lata skupialiśmy i które traciło znaczenie przy coraz szerszym stosowaniu połączeń inhibitorów ACE i antagonistów aldosteronu (zwiększone ryzyko hiperkalemii), przestaje być działaniem pierwszoplanowym na rzecz intensyfikacji natriurezy. Trochę szerzej zatrzymałem się nad tą bardzo ciekawą obserwacją Doktorantki, bowiem nie zgadzam się z jej interpretacją zaprezentowaną w dyskusji na str. 96 dysertacji.

Oszacowany iloraz szans (OR) wystąpienia zgonu u chorych z NS z analizowanego rejestru okazał się istotnie statystyczny w analizie wieloczynnikowej dla: wieku >71 lat, płci męskiej, rytmu cwałowego, częstości rytmu serca równej lub powyżej 80/min, wydłużonego czasu trwania zespołów QRS, niestosowania β–adrenolityków i niestosowania inhibitorów ACE.

Nieco inaczej wypadała analiza wpływu badanych czynników na ryzyko względne (HR) zgonu pacjentów z NS w obserwacji odległej, gdzie Doktorantka wskazuje w analizie wieloczynnikowej: wiek równy i powyżej 71 lat, obecność choroby nerek, częstość rytmu serca równą i powyżej 80/min, szerokość zespołu QRS powyżej normy, frakcję wyrzucania lewej komory poniżej 42% i stężenie hemoglobiny poniżej normy.

Bardzo interesujące są prawdopodobieństwa przeżycia chorych z NS po 16 latach od wypisu ze szpitala oceniane krzywymi Kaplana-Meiera zaprezentowane na str. 53-80, który to rozdział sam w sobie mógłby wystarczyć za dysertację doktorską. Szczególnie zainteresowały mnie te krzywe, które nie wykazały wpływu danego czynnika na przeżycie, w tym: nadciśnienia tętniczego (pomiędzy 2. a 10. rokiem obserwacji widać nawet lepsze rokowanie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niż bez niego, co zgodne jest z wieloma innymi obserwacjami w NS), cukrzycy, palenia papierosów, migotania przedsionków. Ciekawe, że niektóre inne odchylenia mają istotny statystycznie, niekorzystny wpływ na rokowanie, ale w krótszej obserwacji, co zanika w perspektywie >10-letniej (hiperurykemia,

hiperbilirubinemia, hiponatremia). Wiele z analiz kształtu krzywych zaprezentowanych przez Doktorantkę na str. 53-80 jest więc „hypothesis generating" i może być obiektem dalszych badań.

Wad przedstawionego rejestru jest kilka, a w związku z tym prosiłbym Doktorantkę o ustosunkowanie się w trakcie publicznej obrony do poniższych pytań i wątpliwości:

- do obserwacji nie włączono pacjentów korzystających z leczenia resynchronizującego i/lub kardiowertera-defibrylatora (ICD) – z ciekawości, jak wyglądała ta liczba w latach 2001-2008 w porównaniu z pacjentami włączonymi do badania? Ilu takich pacjentów Doktorantka nie włączyła do badania w stosunku do analizowanej grupy?

- jak przypuszczam, część pacjentów z lat 2001-2008, otrzymała w dalszej obserwacji terapię resynchronizującą i/lub ICD, a więc mogło to wpłynąć na rokowanie. Jaki procent tych pacjentów mógł otrzymać taką formę leczenia? Zdaję sobie sprawę, że nie było to zaplanowane w obserwacji, ale warto być może oszacować takie dane do celów dyskusji i ograniczeń pracy.

- w jakim procencie później, w odległej obserwacji, pacjenci korzystali z innych metod farmakoterapii poprawiających rokowanie: iwabradyny, walsartanu/sakubitrilu, inhibitorów SGLT2, które były już dostępne w latach obserwacji 2008-2016, a więc ich włączenie mogło potencjalnie wpływać na rokowanie co do zgonu. Znowu, zdaję sobie sprawę, że Doktorantka nie analizowała tej kwestii i nie ma możliwości odpowiedzi na to pytanie, ale czy mamy jakiekolwiek dane na ten temat? Przypuszczenia? Oszacowania? Czy Doktorantka planuje uzupełnienie tych informacji, co byłoby niezwykle cenne?

- jak Doktorantka tłumaczy bardzo niski odsetek wypisywania chorych z beta-adrenolitykiem (33,6%) w latach 2001-2008?

- czy nikt z analizowanej grupy nie otrzymał w latach 2001-2008 nowszego antagonisty aldosteronu (eplerenon)? Doktorantka nie analizuje poszczególnych preparatów w obrębie klasy, ale w przypadku antagonistów aldosteronu, cały czas omawia tylko spironolakton.

Z drobnostek, rażących mnie tym razem nie jako kardiologa, ale bardziej jako farmakologa klinicznego odnalazłem w trakcie lektury pracy kilka

niepoprawnych nomenklaturowo nazw (typu: glikosterydy, nebivolol, blokery receptora angiotensyny, zamiast poprawnych: glikokortykosteroidy, nebiwolol, antagoniści receptora angiotensyny), nie rozumiem też, dlaczego w kilku miejscach Doktorantka nazwy międzynarodowe leków umieszcza w nawiasach z pisownią dużą literą np. (Diltiazem, Werapamil, glitazony, NLPZ, ...) lub (Digoksyna i Iwabradyna). Nie ma to uzasadnienia ani interpunkcyjnego, ani farmakologicznego (według polskiego mianownictwa farmakologicznego, co do zasady, nazwy handlowe leków zapisujemy dużą literą, nazwy międzynarodowe – małą).

Dyskusja prowadzona jest swobodnie, świadczy o dużej znajomości nie tylko klinicznych uwarunkowań terapii NS, ale i bieżącego śledzenia rejestrów publikowanych w Polsce i na świecie. Doktorantka bardzo celnie wskazuje też na ograniczenia swojej pracy, częściowo odpowiadając na zadane przeze mnie wcześniej pytania.

Powyższe uwagi i dodatkowe pytania, wykraczające poza założenia pracy, nie zmieniają mojej bardzo pozytywnej recenzji tej dysertacji. W praktyce klinicznej, co podkreślałem na początku mojej recenzji, mamy zdecydowanie za mało własnych, polskich rejestrów rokowniczych, zwłaszcza tych o dłuższym horyzoncie czasowym obserwacji.

Podziwiam pracę Doktorantki, obejmującą żmudną analizę 648 pacjentów, obserwowanych nawet 16 lat. Sądzę, że praca ta – niezwykle rzetelnie opracowana redakcyjnie, ikonograficznie, budząca szacunek dogłębną analizą danych i szerokim piśmiennictwem zasługuje na wyróżnienie z powodu:

1. Bardzo ważnego dla współczesnej kardiologii tematu, który może w praktyczny sposób przełożyć się na poprawę rokowania chorych,
2. Bardzo sumiennie przeprowadzonej analizy materiału klinicznego unikatowego w skali kraju pod względem osobo-lat obserwacji,
3. Ważnych wniosków implikujących i wskazujących jakie grupy pacjentów z NS należy objąć szczególną opieką przy wypisie, a może w pierwszej kolejności włączać do krajowego systemu opieki skoordynowanej nad pacjentami z NS.

Podsumowując zatem moją ocenę przedstawionej do recenzji rozprawy doktorskiej, chciałbym przede wszystkim pogratulować Doktorantce, Promotorowi – Dr. hab. med. Andrzejowi Kleinrokowi, tej ważnej dla polskich pacjentów z NS dysertacji.

Stwierdzam we wniosku końcowym, że rozprawa doktorska lek. Grażyny Prokop-Lewickiej p.t. ***„Analiza czynników predykcyjnych rokowania odległego pacjentów hospitalizowanych z powodu dekompensacji niewydolności serca"*** stanowi rzetelnie i samodzielnie przeprowadzone oryginalne badanie kliniczne, stąd też składam przed Senatem Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, który zaprosił mnie do sporządzenia recenzji uchwałą z dnia 28.05.2020, wniosek o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu. **Jednocześnie, w związku z powyżej dokonanymi uwagami, zgłaszam wniosek o wyróżnienie rozprawy.**

Oświadczam także, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z późn. zm., w tym z 2017 r., poz.1789, z późn. zm.).

prof. dr hab. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC

Prof. dr hab. n. med.
KRZYSZTOF J. FILIPIAK
specjalista chorób wewnętrznych
specjalista hipertensjolog
farmakolog kliniczny
KARDIOLOG
9714796