

Prof. dr hab. med. Piotr Hoffman
Klinika Wad Wrodzonych Serca
Instytut Kardiologii
im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego
ul. Alpejska 42
04-628 Warszawa

O C E N A

Rozprawy doktorskiej lek. med. Krzysztofa Ozierańskiego

**pt.: Terapia niewydolności serca w Polsce na podstawie międzynarodowych rejestrów
obserwacyjnych**

Niewydolność serca (NS) jest definiowana jako zespół objawów klinicznych wywołanych chorobą strukturalną serca lub zaburzeniami jego czynności, które obniżają rzut serca czemu towarzyszy wzrost ciśnień wewnątrzsercowych w spoczynku i/lub w wysiłku. Jest wiele przyczyn, które prowadzą do tego zespołu, z których najczęstsze to różne postaci choroby wieńcowej i nadciśnienie tętnicze. Rozpowszechnienie czynników ryzyka tych chorób, zaniedbania prewencji, suboptymalna terapia oraz trudności w dostępie do kwalifikowanej opieki kardiologicznej sprawiają, że liczba chorych z NS stale rośnie. Należy również pamiętać o zjawisku naturalnego starzenia się serca, które także często prowadzi do jego niewydolności. Nie dziwi więc, że w Polsce szacowana liczba chorych z NS to około 750 tys. do miliona czyli 2% populacji naszego kraju. Dane epidemiologiczne wskazują, że co piąty Polak doświadczy NS w ciągu życia a w ciągu roku z tego powodu umiera około 60 tys. ludzi. Przewiduje się wzrost liczby chorych o około 50% w ciągu najbliższych 10-15 lat. Pogląd o narastającej epidemii NS jest zatem w pełni uprawniony.

Terapia NS, szczególnie z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, opiera się na farmakoterapii, którą w bardziej zaawansowanych formach choroby łączy się z elektroterapią i leczeniem zabiegowym. Dobór grup leków wynika ze znajomości patofizjologii zespołu a rekomendowane optymalne dawki zostały określone na podstawie wyników dużych badań randomizowanych. Leczenie farmakologiczne hamuje aktywność układu sympatycznego,

blokuje układ renina -angiotensyna – aldosteron, modyfikuje częstość rytmu zatokowego a od niedawna – hamuje rozpad mózgowego peptydu natriuretycznego. Retencja płynów jest kontrolowana leczeniem sodopędnym (diuretycznym). Pomimo badań i usystematyzowanych wytycznych terapia NS pozostaje dużym wyzwaniem dla klinicysty, obejmuje oprócz leków zalecenia dotyczące trybu życia i samokontroli. Okresy stabilne przeplatają się z zaostrzeniami, które mogą być związane z współistniejącymi chorobami innych narządów i przyjmowanymi lekami.

Zaletą dobrze zaprojektowanych badań randomizowanych jest uzyskanie informacji na temat stosowanej interwencji przy eliminacji różnych czynników zakłócających. Uzyskane tym sposobem dane wykorzystuje się następnie w celu sformułowania zaleceń dotyczących terapii w codziennej praktyce klinicznej. Ale typowy chory z NS charakteryzuje się wielochorobowością, nierzadkie są towarzyszące choroby, np. zaburzenia gospodarki węglowodanowej, przewlekła obturacyjna choroba płuc, niewydolność nerek, niedokrwistość i inne. Czy w tych warunkach oczekiwane wyniki terapii mogą być podobne do tych z badań randomizowanych? Próba odpowiedzi na to pytanie są dane pozyskiwane z rejestrów, które gromadzą dane dotyczące sposobów leczenia i jego wyników w tzw. rzeczywistym świecie. Dzięki nim uzyskujemy szereg cennych danych na temat jakości i wyników leczenia, w tym zespołów klinicznych czy chorób współistniejących ze sobą, zwykle pomijanych w badaniach randomizowanych ze względu na zachowanie czystości grupy badanej. Wobec powyższego za niezwykle zasadny uważam temat rozprawy doktorskiej dr Krzysztofa Ozierańskiego, jakim jest *Terapia niewydolności serca na podstawie międzynarodowych rejestrów obserwacyjnych*.

Doktorant podjął się oceny istotnych dla klinicysty zagadnień ujętych w trzy cele:

1. Oceny wpływu stosowania betaadrenolityków na roczne rokowanie u pacjentów z NS i towarzyszącym migotaniem przedsionków oraz określenie optymalnej spoczynkowej częstości rytmu serca w tej grupie chorych
2. Porównania wpływu leczenia diuretykami pętlowymi – furosemidem lub torasemidem na roczne rokowanie pacjentów z niewydolnością serca.
3. Oceny adherencji lekarzy w Polsce do europejskich wytycznych leczenia niewydolności serca

Na rozprawę składają się trzy artykuły opublikowane w anglojęzycznych czasopismach z współczynnikiem oddziaływania (IF), którego łączna wartość wnosi 8.087. Zwraca uwagę międzynarodowy skład Autorów. Dr Krzysztof Ozierański jest pierwszym Autorem w dwóch pracach i drugim w trzeciej.

Pierwszy cel został zaadresowany w opublikowanej w Polskim Archiwum Medycyny Wewnętrznej (Pol Arch. Intern Med. 2018;128:649-657) pracy przygotowanej w oparciu o analizę danych z polskiej części międzynarodowych, prospektywnych rejestrów obserwacyjnych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*ESC Heart Failure Pilot* oraz *Heart Failure Long-Term*). Jego wagę podkreśla fakt częstego współwystępowania z NS migotania przedsionków, które zwykle jest częścią kontinuum sercowo-naczyniowego tego zespołu klinicznego, nasila objawy niewydolności serca i prowadzi do przebudowy aparatu mitralnego z rozwojem niedomykalności tej zastawki. Dotychczasowa wiedza nie pozwala sformułować jednoznacznej opinii dotyczącej wpływu betaadrenolityków na rokowanie i - co równie ważne - optymalną częstość rytmu serca. Analizą objęto grupę 797 chorych a uzyskane dane wskazują na korzyści z leczenia tą grupą leków – w okresie roku stwierdzono znamienne statystycznie obniżenie śmiertelności, przy czym częstość rytmu w granicach 80-109/min wiązała się z lepszym przeżyciem. Analiza danych wskazuje, że grupa nie przyjmująca betaadrenolityku była mniej liczna, starsza, z wyższą frakcją wyrzutową lewej komory, niższym stężeniem hemoglobiny i z częstszą przewlekłą obturacyjną chorobą płucną, co zostało zresztą przedyskutowane przez Autorów pracy. Także, statystycznie znamienne rzadziej przyjmowali oni statyny i leki z grupy antagonistów receptora mineralokortykoidowego. Czy, zdaniem Doktoranta, te różnice oraz włączenie różnych postaci migotania przedsionków (napadowe, przetrwałe, utrwalone) nie ograniczają znaczenia uzyskanych wyników? Czy w trakcie obserwacji dochodziło do samoistnego powrotu rytmu zatokowego lub chorzy byli poddani kardiowersji?

Drugi cel jest dyskutowany w oparciu o pracę opublikowaną w *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2019. Diuretyki pętlowe są często wykorzystywane w terapii NS ze względu na objawy retencji płynów. Leki przynoszą ulgę chorym i zmniejszają liczbę ponownych hospitalizacji, wydają się także zmniejszać ryzyko zgonu i pogorszenia niewydolności serca. W praktyce klinicznej wielu lekarzy stosuje się wymiennie furosemid i torasemid, co jest zgodne z obecnymi wytycznymi. Nierandomizowane badanie TORIC wskazuje na korzyści

wynikające ze stosowania torasemidu, który wpływa na mniejsze włóknienie i ma działania podobne do antagonistów receptora aldosteronowego (MRA). Zasadne zatem było podjęcie porównawczej analizy wpływu obu leków na odległe wyniki chorych z niewydolnością serca. Na podstawie danych dotyczących 1440 chorych z rejestru europejskiego dr Ozierański wykazał korzyści ze stosowania torasemidu – redukcję liczby zgonów i hospitalizacji, także mniejsze nasilenie objawów wyrażone skalą NYHA. Praca wskazuje także na gorsze rokowanie związane z łączeniem obu diuretyków. Wyniki stanowią ważny głos w dyskusji nad korzyściami i ograniczeniami stosowania diuretyków i wyborem diuretyku pętlowego.

Opracowanie zaleceń dotyczących terapii niewydolności serca i chorób do niej wiodących oraz ich implementacja przyczynia się do stopniowej poprawy rokowania ale także zwiększa liczbę chorych wymagających skrupulatnej systemowej opieki. Jednym z warunków sukcesu jest wdrażanie zaleceń przez lekarzy do opieki nad chorymi (ang. adherence). Analiza polskich danych obejmująca 209 leczonych ambulatoryjnie chorych z międzynarodowego rejestru QULIFY została przedstawiona w trzeciej pracy z udziałem doktoranta, opublikowanej w *Polskim Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2017;127:657-665. Autorzy udokumentowali zadowalającą zgodność terapii z zaleceniami europejskimi, jednak stosowane dawki były zwykle niższe od optymalnych.

Rozdział obejmujący podsumowanie i wnioski w sposób zwarty i syntetyczny przedstawia najistotniejsze konkluzje recenzowanego cyklu prac. Każda z publikacji a także ich podsumowanie odnosi się do aktualnego piśmiennictwa uwzględniającego także dorobek polskich badaczy.

Uzyskane dane stanowią istotny wkład poznawczy w zakresie terapii NS w Polsce. Jak wspomniano wcześniej, analiza rejestrów, w odróżnieniu od klinicznych badań randomizowanych, przedstawia wyniki terapii uzyskane u chorych niewyselekcjonowanych. Cykl prac składających się na dysertację napisany jest jasnym językiem, a treść całości pobudza do dyskusji. Czy odległe wyniki leczenia betaadrenolitycznego chorych z migotaniem przedsionków i NS mogą być inne zależnie od zredukowanej lub zachowanej EF lewej komory? Czy nie należałoby opracować algorytmu uwzględniającego ablację migotania przedsionków w wybranych grupach chorych z NS? Jakie dane należałoby wówczas uwzględnić?

Cykl prac składających się na rozprawę doktorską przekonuje o pasji badawczej lek med. Krzysztofa Ozierańskiego. Pytania, które skłoniły go do aktywności naukowej przekonują o umiejętności wyselekcjonowania ważnych problemów współczesnej kardiologii i poszukiwania odpowiedzi przy pomocy odpowiednio zaprojektowanych badań. Potwierdza umiejętność samodzielnego rozwiązywania problemów badawczych oraz zdolność logicznego i krytycznego rozumowania. Uważam zatem, że przedstawiony mi do recenzji cykl publikacji odpowiada wymaganiom stawianym rozprawie na stopień doktora nauk medycznych. Z całym przekonaniem wnoszę do Rady I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek med. Krzysztofa Ozierańskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

INSTYTUT KARDIOLOGII
KIEROWNIK
KLINIKI WAD WRODZONYCH SERCA


Prof. hab. dr med. Piotr Hojman

Warszawa 2019-04-18