

Prof. dr hab. med. Jadwiga Nessler
Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca
Instytut Kardiologii Collegium Medicum UJ
Krakowski Szpital Specjalistyczny im Jana Pawła II



**Recenzja Rozprawy Doktorskiej na stopień naukowy doktora nauk
medycznych w zakresie medycyny**

Lek. Krzysztofa Ozierańskiego

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

**I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny**

**Recenzja Rozprawy Doktorskiej na stopień naukowy doktora nauk medycznych w
zakresie medycyny lek. Krzysztofa Ozierańskiego**

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

Przedstawiona do recenzji Rozprawa Doktorska lek. Krzysztofa Ozierańskiego dotyczy ważnych problemów związanych z niewydolnością serca. Niewydolność serca (HF) jest postrzegana w ostatnich latach jako epidemia XXI wieku z uwagi na wysoką chorobowość i śmiertelność. Dane zarówno na temat epidemiologii jak i stosowanego leczenia w populacji polskich pacjentów są skąpe z uwagi na brak, jak dotąd, wiarygodnego źródła informacji jakim jest rejestr niewydolności serca. Dlatego informacje zawarte w przedstawionej pracy doktorskiej są niezwykle cenne z uwagi na fakt iż pochodzą z międzynarodowych rejestrów obserwacyjnych ostatnich lat i dotyczą polskich pacjentów.

Praca doktorska składa się z trzech publikacji, w których przedstawiono dane pochodzące z prospektywnych, międzynarodowych rejestrów obserwacyjnych pacjentów z HF – Heart Failure Pilot, Heart Failure Long-Term oraz QUALIFY. Wszystkie powyższe rejestry uzyskały zgody odpowiednich komisji bioetycznych. Wszystkie zaprezentowane w rozprawie prace zostały opublikowane w czasopiśmie z IF. Łączny Impact factor powyższego cyklu publikacji wynosi 8.087; MNiSW-90. W dwóch z nich Doktorant jest pierwszym autorem a jego wkład w opracowanie zebranych danych i napisanie pracy, jak wynika z oświadczeń pozostałych współautorów, jest znaczący. Celem analiz była ocena wpływu stosowania beta-adrenolityków na rokowanie w grupie pacjentów z HF z obniżoną frakcją wyrzucania lewej komory i towarzyszącym migotaniem przedsionków, porównanie efektywności leczenia pacjentów z HF za pomocą furosemidu lub torasemidu oraz próba oceny adherencji lekarzy w Polsce do europejskich rekomendacji. Podjęcie tych zagadnień w przedstawionych do oceny publikacjach ma swoje uzasadnienie z uwagi na ograniczoną wiedzę w tym zakresie oraz występujące kontrowersje. Wybór tematyki prac wskazuje na szeroką wiedzę Doktoranta w temacie niewydolności serca.

Praca doktorska wraz ze streszczeniem i piśmiennictwem liczy 56 stron. Układ pracy jest typowy dla rozprawy doktorskiej i obejmuje; wykaz skrótów stosowanych w pracy, spis treści na który składają się: streszczenie rozprawy w języku polskim i angielskim, wstęp, cel pracy, kopie opublikowanych prac, podsumowanie i wnioski, bibliografie, opinie Komisji Bioetycznej, oświadczenia wszystkich współautorów publikacji określające indywidualny wkład każdego z nich w ich powstanie. Piśmiennictwo obejmuje 24 pozycje w tym 3 publikacje polskich autorów. Załączone piśmiennictwo jest właściwie wykorzystane w tekście pracy.

We wstępie, Doktorant krótko omówił dostępne dane epidemiologiczne, oraz przedstawił jak wielkim problemem jest HF ze względu na przewlekły przebieg i niekorzystne rokowanie podkreślając, że 5-letnia śmiertelność w HF wynosi prawie 50%. Zwrócił także uwagę na częste hospitalizacje oraz fakt, że nawet do 50% pacjentów z HF jest ponownie hospitalizowanych z powodu zaostrzenia HF w ciągu 6 miesięcy od wypisu ze szpitala. Prowadzi to do ogromnych kosztów społecznych i ekonomicznych. W świetle tych doniesień autor zwrócił uwagę na to jak wielkie znaczenie ma właściwie prowadzone leczenie oparte na aktualnych zaleceniach towarzystw kardiologicznych. Przedstawione dane, wskazują na głęboką wiedzę i znajomość piśmiennictwa z tego zakresu, i są ważnym uzasadnieniem dla opracowania przedstawionych w pracach problemów.

Badaną populację stanowili chorzy włączeni do trzech prospektywnych, międzynarodowych rejestrów obserwacyjnych z HF – Heart Failure Pilot, Heart Failure Long-Term oraz QUALIFY a więc rejestrów dobrze zaplanowanych metodologicznie, co pozwoliło na przeprowadzenie analizy dla realizacji celów zawartych w przedstawionych publikacjach. Charakterystyka kliniczna zawarta w załączonych publikacjach daje niezwykle cenne informacje na temat polskiej populacji pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory. Poszerza naszą wiedzę na temat danych demograficznych, etiologii choroby obecności schorzeń współistniejących stosowanego leczenia farmakologicznego i interwencji poza farmakologicznych (ICD, CRT).

W pracy „Beta-adrenolityki w leczeniu pacjentów z HF i migotaniem przedsionków” poruszony został problem wpływu beta-adrenolityków i kontroli częstości rytmu serca na roczne rokowanie pacjentów z HF i towarzyszącym migotaniem przedsionków co od kilku lat jest przedmiotem kontrowersji zarówno w odniesieniu do wpływu na rokowanie

jak i w odniesieniu do rekomendowanego spoczynkowego zakresu częstości rytmu komór, który jak dotąd nie został ostatecznie ustalony. W załączonej publikacji dane przedstawione zostały w formie czytelnych tabel i wykresów świadczących o dobrym warsztacie badawczym. Z przeprowadzonych analiz Doktoranta wynika, że Pacjenci otrzymujący beta-adrenolityk w porównaniu do osób bez beta-adrenolityku istotnie rzadziej osiągnęli zarówno pierwszorzędowy (zgon) jak i drugorzędowy punkt końcowy (zgon lub hospitalizacja). Wykazano ponadto, że najmniej zdarzeń występowało w grupie z częstością rytmu serca 80-109 na minutę. To niezwykle cenna informacja z uwagi na brak rekomendacji w zaleceniach ESC dotyczących leczenia HF i migotania przedsionków.

W kolejnej publikacji Autor przeprowadził analizę wpływu diuretyków pętlowych (furosemidu i torasemidu) na roczne rokowanie i objawy pacjentów z HF włączonych do polskiej części dwóch rejestrów ESC. Po rocznej obserwacji wykazano wyższość torasemidu nad furosemidem, zarówno w odniesieniu do objawów klinicznych jak i drugorzędowego punktu końcowego (zgon z jakiegokolwiek przyczyny lub hospitalizacja z powodu HF). Szczególne korzyści ze stosowania torasemidu obserwowano

w subpopulacjach pacjentów z HF o etiologii kardiomiopatii rozstrzeniowej oraz u pacjentów w młodszym wieku (poniżej 65 lat). Ciekawą niewątpliwie obserwacją płynącą z powyższej analizy jest fakt, że najgorsze rokowanie mieli pacjenci równocześnie leczeni oboma lekami. Należy podkreślić ważność przedstawionych informacji i płynących z tego wniosków, bowiem w piśmiennictwie niewiele jest danych zwłaszcza opartych na tak dużej populacji polskich pacjentów. Aktualne wytyczne leczenia HF, pomimo kilku dekad doświadczeń ze stosowania diuretyków, nie podkreślają wyższości żadnego z leków moczopędnych. Wyniki prezentowanej pracy, także sugerują, że torasemid może mieć korzystny wpływ na objawy HF i rokowanie pacjentów z HF ale wymaga to dalszych analiz w prospektywnych randomizowanych badaniach klinicznych.

W trzeciej publikacji Doktorant dokonał oceny stosowania się polskich lekarzy do rekomendowanych przez ESC zaleceń w grupie ambulatoryjnych chorych z HF-rEF włączonych do polskiej części międzynarodowego, prospektywnego rejestru QUALIFY. Analiza wykazała względnie satysfakcjonującą adherencję do zastosowania głównych grup leków, jednak w zbyt niskich dawkach. W pracy przedstawiony został tzw. „adherence score” (obliczany na podstawie stosowania podstawowych leków w terapii

HF, jak inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora angiotensyny, beta-adrenolityki, antagoniści receptora mineralokortykoidowego oraz iwabradyna).

Z otrzymanych wyników Autor wyciągnął niezwykle istotne wnioski wskazujące na, potrzebę poprawy adherencji do wytycznych leczenia HF w Polsce, u chorych leczonych ambulatoryjnie, zwłaszcza jeśli chodzi o właściwe, zgodne z wytycznymi dawkowanie leków. Takie postępowanie może przełożyć się na poprawę rokowania pacjentów i jest kolejnym krokiem w procesie optymalizacji leczenia HF.

Przedstawiony cykl prac „Terapia niewydolności serca w Polsce na podstawie międzynarodowych rejestrów obserwacyjnych” Lek. Krzysztofa Ozierańskiego jest niezwykle cennym doniesieniem dotyczącym istotnego problemu jakim jest niewydolność serca w Polsce. Niewątpliwą zaletą jest obserwacyjny charakter wykorzystanych danych z rejestrów, co w odróżnieniu od randomizowanych badań klinicznych, pozwoliło na analizę niewyselekcjonowanej, spotykanej w ambulatoryjnej i szpitalnej praktyce klinicznej, grupy pacjentów z HFrEF. Zaprezentowane w rozprawie doktorskiej publikacje są bardzo dobrze przygotowane pod względem metodologicznym i merytorycznym o czym świadczy ich publikacja w wartościowych czasopismach medycznych. Poruszają zagadnienia, które nadal budzą wątpliwości jeśli chodzi o stosowaną terapię zarówno co do wyboru leków w określonych sytuacjach klinicznych jak wykorzystania ich potencjalnych możliwości dla zapewnienia skutecznych efektów terapii. Prace dobrane są właściwie pod względem tematycznym i odpowiadają założonym celom rozprawy doktorskiej.

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską nasuwa mi się następująca uwaga. W części VII (Podsumowanie i wnioski) – powinny znaleźć się, zebrane w jedną całość, wnioski będące odpowiedzią na założone w doktoracie cele, jako podsumowanie zawierające informacje płynące z zamieszczonych w doktoracie prac.

Powyższa drobna uwaga nie umniejsza wartości rozprawy doktorskiej

Praca poszerza wiedzę na temat epidemiologii, leczenia i stosowania się do zaleceń ESC w niewydolności serca. Zamieszczone publikacje są bardzo dobrze przygotowane merytorycznie i posiadają dużą wartość poznawczą. Opatrzona są wstępem, który wskazuje na ogromny zasób wiedzy Doktoranta w zakresie niewydolności serca. Praca jest samodzielnym dorobkiem naukowym Autora. Stwierdzam, że temat pracy doktorskiej jest niezwykle interesujący, zasadnicze cele pracy zostały zrealizowane

a wnioski odpowiadają uzyskanym wynikom.

Uważam, że recenzowana praca lek med. Krzysztofa Ozierańskiego spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. 2016 poz. 882 z późn. zm.).
Wnoszę do Szanownej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek med. Krzysztofa Ozierańskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego i wyróżnienia recenzowanej pracy.

UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI-COLLEGIUM MEDICUM
Instytut Kardiologii
Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca
31-202 Kraków, ul. Prądnicka 80
tel. 12-614-22-18, fax. 12-614-22-19

KIEROWNIK
Kliniki Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca UJ CM

prof. dr hab. med. Jadwiga Nessler

26.04.2019r.