

Kraków 27.05. 2018

Recenzja rozprawy doktorskiej autorstwa lek med. Wioletty Szczurek zatytułowanej „Modele prognostyczne oceniające ryzyko zgonu u chorych z niewydolnością serca zakwalifikowanych do transplantacji”

Niewydolność serca jest końcowym stadium wielu chorób sercowo-naczyniowych. Ze względu na wzrastającą długość życia oraz postęp w leczeniu farmakologicznym chorób sercowo-naczyniowych coraz większa ilość chorych nie umiera przedwcześnie, lecz rozwija niewydolność serca. Nie bez znaczenia jest również rozpowszechnienie, w tym w Polsce, interwencyjnych metod leczenia zawału serca, które znacznie zmniejszyły śmiertelność pacjentów w ostrej fazie choroby, natomiast zwiększyły ilość pacjentów przewlekłe chorujących, w tym na niewydolność serca.

Grupą pacjentów z niewydolnością serca, którzy mają najwyższe ryzyko sercowo-naczyniowe są chorzy ze skrajną postacią tej choroby, kiedy wszelkie inne formy terapii nie przyniosły oczekiwanej poprawy. Pacjenci ci są kwalifikowani do transplantacji serca. Liczba takich pacjentów wzrasta, jednocześnie nie znajduje to odzwierciedlenia w ilości narządów, które mogą zostać przeszczepione. Dlatego kluczowa jest właściwa kwalifikacja pacjentów, którzy odniosą największe korzyści z tego sposobu leczenia.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska tematycznie wpisuje się w istniejące braki wiedzy na ten temat. Jak wiadomo, najczęściej stosowanym narzędziem stratyfikacji ryzyka u chorych z zaawansowaną NS jest skala HFSS (Heart Failure Survival Score). Zaletą tej skali jest jej dobre przebadanie na podstawie analizy ambulatoryjnych chorych z zaawansowaną NS poddanych kwalifikacji do HT. Natomiast jej obecnym ograniczeniem jest fakt, że została ona opracowana w ubiegłym wieku, kiedy obowiązywały odmienne standardy leczenia pacjentów z NS. Zastosowanie w leczeniu chorych z niewydolnością serca β -adrenolityków, antagonistów receptora mineralokortykoidowego, terapii resynchronizującej lub wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora zmieniło w zasadniczy sposób losy leczonych chorych. Z tego powodu obecna przydatność kliniczna skali HFSS może być poddawana w wątpliwość.

Autorka postawiła sobie trudny cel, z którego moim zdaniem wywiązała się bardzo dobrze. Podjęła mianowicie próbę określenia wartości prognostycznych poziomu NT-proBNP oraz takich skal rokowniczych jak: skala modMELD (zmodyfikowany MELD), MELD-XI (MELD z wykluczeniem INR), HFSS oraz MAGGIC u chorych z zaawansowaną NS oczekujących na HT leczonych zgodnie ze współczesnymi standardami. Szczególnym walorem pracy doktorskiej jest ponadto porównanie przydatności badanych skal i czynników ryzyka w prognozowaniu ryzyka zgonu. Godnym też podkreślenia jest fakt, że wyniki tych badań zostały przedstawione w dwóch pracach oryginalnych, w których doktorantka była pierwszym autorem i które zostały opublikowane w czasopiśmie posiadającym istotny współczynnik oddziaływania (IF, Impact Factor). Dodatkowo w skład pracy doktorskiej wchodziła praca poglądowa w której bardzo jasno i zwięźle doktorantka przedstawiła aktualny stan wiedzy na temat skal prognostycznych w zaawansowanej niewydolności serca.

Praca ma układ typowy. Składa się ze wstępu, przedstawienia celów badania, metodyki przeprowadzonych badań, podsumowania wyników oraz dyskusji, wniosków i piśmiennictwa. Do tego dołączono 3 publikacje będące przedmiotem przewodu. Podsumowanie wyników zostało przedstawione w bardzo klarowny i czytelny sposób. Użyte w pracach metody są poprawne. Ponadto, za uwagę zasługuje także fakt właściwego doboru metod statystycznych, choć przydatne byłoby jeszcze podanie informacji jak oszacowano wielkość próby badanej. Podsumowanie dyskusji zostało napisane zwięźle i dojrzałe. Doktorantka umiejętnie skonfrontowała własne wyniki badań z danymi z piśmiennictwa wykazując się zdolnością do analitycznego myślenia. Wnioski z prac, znajdują w pełni pokrycie w uzyskanych wynikach oraz odpowiadają w pełni na postawione pytania badawcze.

Wyniki badań własnych doktorantki dotyczące wartości prognostycznych analizowanych skal przedstawiono w pracach: „Prognostic value of selected risk scales in patients with end-stage heart failure” *Kardiologia Polska* 2018 [II praca cyklu] oraz „Prognostic utility of the N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide and the modified Model for End-Stage Liver Disease in patients with end-stage heart failure” *Polish Archives of Internal Medicine* 2018 [III praca cyklu].

Badania doktorantki miały charakter retrospektywny (co jest ograniczeniem pracy o takim charakterze) i zostały przeprowadzone w ośrodku o największym w Polsce doświadczeniu w kwalifikacji i wykonywaniu transplantacji serca. Analizie poddano dane kolejnych 641 chorych z zaawansowaną niewydolnością serca, którzy zostali zakwalifikowani do transplantacji serca w Śląskim Centrum Chorób Serca w Zabrzu w latach 2012-2016. Po wyłączeniu pacjentów zakwalifikowanych do transplantacji w trybie pilnym, poddanych transplantacji w okresie roku obserwacji oraz chorych usuniętych z listy oczekujących analizie poddano ostatecznie 370 pacjentów. Wymienione kryteria włączenia i wyłączenia z badania są dobrze dobrane dając jednolitą grupę pacjentów ze skrajną postacią niewydolności serca. Wydaje się, że jest to wystarczająco duża grupa do przeprowadzenia analiz doktorantki, ze względu na dużą śmiertelność w tej grupie (w ciągu roku obserwacji zmarły 102 osoby). Nadaje to mocy statystycznej przeprowadzonym analizom i jednocześnie podkreśla wagę problemu klinicznego. Zwraca uwagę na fakt bardzo dokładnej oceny klinicznej badanej populacji z uwzględnieniem wielu schorzeń towarzyszących i stosowanej farmakoterapii. W II pracy cyklu tę charakterystykę z niejasnych powodów przedstawiono dosyć chaotycznie w dwóch różnych tabelach co powoduje trudność jej oceny. Zastanawiające jest, że nadciśnienie tętnicze i hipercholesterolemia występowały u mniejszości badanych zwłaszcza tych, którzy zmarli w trakcie badania (34.3% i 33.3% odpowiednio). Grupę badaną stanowili głównie mężczyźni w średnim wieku u których występowanie w Polsce tych czynników ryzyka jest częste. Ograniczeniem analiz jest to, że autorzy nie byli w stanie określić dokładnie przyczyn zgonów (sercowo-naczyniowe, w tym pogorszenie niewydolności serca vs. inne)

W pierwszej z prac oryginalnych [II praca cyklu] oceniono wartości prognostyczne skal MELD-XI i MAGGIC u ambulatoryjnych pacjentów oczekujących na transplantację serca oraz porównano ich przydatność kliniczną w odniesieniu do skali HFSS, która jest zatwierdzonym

narzędziem prognostycznym dla tej populacji chorych. Dużą zaletą tej analizy jest fakt, że potwierdzono iż skala HFSS dostarcza nadal przydatnych informacji na temat rokowania chorych ze schyłkową niewydolnością serca, pomimo zmian jaki zaszły w czasie od okresu opublikowania tej skali. Oryginalność badań doktorantki polegała na wprowadzeniu dodatkowych skal (MELD i jej modyfikacji niezależnych od wskaźnika INR z powodu częstego stosowania leczenia przeciwzakrzepowego w tej grupie), które uwzględniają m.in. zaburzenia czynności wątroby i nerek często obserwowane w zaawansowanej niewydolności serca i mające związek z niekorzystnym rokowaniem. Ważnym osiągnięciem badań doktorantki jest stwierdzenie, że skala MELD-XI umożliwiała identyfikację pacjentów z zaawansowaną NS zagrożonych wysokim ryzykiem zgonu a czułość i wartość prognostyczna były wyższe niż w przypadku skali HFSS. Warto zaznaczyć, że przeprowadzono zaledwie kilka badań analizujących przydatność skali MELD-XI w ocenie rokowania chorych z zaawansowaną niewydolnością serca, a analiza doktorantki jako jedyna podkreśla znaczenie tej skali w ocenie ryzyka zgonu w populacji ambulatoryjnych chorych z niewydolnością serca oczekujących na HT. Ponadto w tej analizie potwierdzono przydatność skali MAGGIC na poziomie podobnym do skali HFSS. Tutaj też zaznaczenia wymaga fakt, że było to pierwsze badanie, które wykazało przydatność skali MAGGIC w ocenie rokowania chorych z zaawansowaną niewydolnością serca oczekujących na HT.

W drugiej z prac oryginalnych [II praca cyklu] doktorantka podjęła się oceny wartości prognostycznej NT-proBNP, który jest często stosowanym oznaczeniem u pacjentów z niewydolnością serca. Równocześnie, w tej populacji ambulatoryjnych pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca oczekujących na HT oceniła wartość prognostyczną skali modMELD w okresie rocznej obserwacji. Ze względu na częstość wykonywania pomiaru NT-proBNP w codziennej praktyce badania doktorantki mają ważne implikacje kliniczne gdyż wykazały, że użyteczność pojedynczego pomiaru NT-proBNP w ocenie rokowania u chorych ze schyłkową niewydolnością serca jest ograniczona. Może wynikać z faktu, iż badania dotyczyły jednolitej i optymalnie leczonej populacji ambulatoryjnych pacjentów z krańcową niewydolnością serca. Znaczenie może również mieć różna częstość występowania w badanych podgrupach schorzeń towarzyszących mogących mieć wpływ na poziom NT-proBNP (zwł. zaburzeń czynności nerek). Za ograniczenie można uznać, że był to zaledwie pomiar jednorazowy NT-proBNP, a oznaczenie to cechuje się dużą zmiennością w tej grupie pacjentów. Wydaje się, że większą wartość diagnostyczną mogła by mieć dynamika zmian stężeń NT-proBNP w przebiegu leczenia i obserwacji. Za zaletę badania należy z kolei uznać, że jako jedyne ocenia wartość prognostyczną NT-proBNP w populacji ambulatoryjnych chorych oczekujących na HT leczonych optymalnie zgodnie z aktualnymi standardami niewydolności serca.

W tej samej pracy doktorantka oceniła znaczenie skali modMELD. Jest to o tyle cenne, że skala odzwierciedla konsekwencje kliniczne niewydolności serca, w tym skutki przewlekłego przekrwienia narządów prowadzące do ich uszkodzenia (wątroba, nerki). Doktorantka wykazała, że skala modMELD charakteryzowała się istotnie wyższą mocą prognostyczną, czułością i swoistością w porównaniu do NT-proBNP. Należy podkreślić oryginalność

doniesienia, gdyż jako pierwsze w dostępnej literaturze wskazuje na wyższość stosowania złożonego wskaźnika MELD w ocenie rokowniczej chorych z zaawansowaną niewydolnością serca oczekujących na przeszczepienie serca nad stężeniami NT-proBNP.

Podsumowanie

Oceniany cykl prac ma dużą wartość poznawczą i kliniczną, gdyż należy do nielicznych doniesień podejmujących się porównania mniej lub bardziej uznanych wskaźników w dosyć jednorodnej i ważnej grupie chorych z zaawansowaną niewydolnością serca oczekujących na przeszczep serca. Ponieważ ocena rokowania w niewydolności serca nie jest łatwa i nie ma jednego uniwersalnego wskaźnika ryzyka to pracę doktorską lek. Wioletty Szczurek oceniam bardzo wysoko. Wnioski z pracy pokazujące, że tej szczególnej grupie pacjentów z niewydolnością serca, którzy są optymalnie leczeni farmakologicznie i zabiegowo (ICD, CRT-D), warto stosować w ocenie wskaźniki złożone uwzględniające szeroko dysfunkcję wielonarządową z całą pewnością znajdują zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej. Doktorantka w ocenianym przewodzie doktorskim wykazała się zdolnością planowania, wykonywania i interpretowania badania. Podkreślenia wymaga przejrzystość opisywania i interpretacji wniosków. Dlatego pracę czytałem z dużą przyjemnością.

Stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca spełnia wszystkie wymogi ustawowe stawiane rozprawom doktorskim zgodnie z art. 13 ust. 1 Ustawy o stopniach i tytule naukowym z dnia 14.03.2003 r oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm).

Zwracam się zatem do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o dopuszczenie lek. med. Wioletty Szczurek do dalszych etapów przewodu doktorskiego i wyróżnienie recenzowanej pracy.

27.05.2018



Dr hab. med. Grzegorz Gajos, prof. UJ