WARSZAWSKI
UNIWERSYTET
MEDYCZNY

I KATEDRA I KLINIKA KARDIOLOGII

Warszawa, dn. 01.07.2026

Dr hab. med. Robert Kowalik

Oddział Intensywnej Terapii Kardiologicznej

I Katedra I Klinika Kardiologii

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Recenzja pracy na tytuł doktora nauk medycznych lek. Izabeli Kozłowskiej - Karocy

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Izabeli Kozłowskiej - Karacy zatytułowana **„Porównanie wczesnych i odległych wyników leczenia chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym w latach 2006 – 2007 i 2015-2016 – wnioski z rejestru PRESAGE"** jest autorskim pomysłem na badanie naukowe, z wykorzystaniem danych pochodzących z rejestru populacji pacjentów objętych długoterminową obserwacją prospektywną, realizowanym w III Katedrze i Klinice Kardiologii Wydziału Nauk o Zdrowiu w Zabrzu i Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach.

Promotorem pracy jest Pan dr hab. n. med. Przemysław Trzeciak prof. ŚUM

ul. Banacha 1a
02-097 Warszawa
www.cardiology.wum.edu.pl

tel.: +48 22 599 29 58
faks: +48 22 599 19 57
cardiology@wum.edu.pl

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska stanowi spójny tematycznie cykl 2 publikacji:

1. **Kozłowska I, Trzeciak P, Gąsior M**, Changes in the diagnosis and non-invasive treatment of coronary syndrome in the last three European Society of Cardiology guidelines

   Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska (Polish Journal of Thoracic and and Cardiovascular Surgery) 2021; 18(2): 105-110. Doi: 10.5114/kitp.2021.107472 IF: 1,2; MNiSW 20
2. **Kozłowska-Karaca I, Desperak P, Gąsior M, Trzeciak P**. A comparison of the management and five-year outcomes of patients treated for chronić coronary syndrome between 2006-2007 and 2015-2016 – insight from the PRESAGE registry. Cardiology Journal. 2024;31 (6): 823-832. Doi:10.5603/cj.100464. IF 2,5; MNiSW 100

Sumaryczny wskaźnik oddziaływania (Impact Factor) dla dwóch publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej wynosi 2,6 (120 punktów MEIN).

Sposób przygotowania dysertacji jest zgodny z obowiązującymi przepisami ustawy a jednocześnie charakteryzuje nowoczesne podejście do nauk klinicznych i zwiększa wartość pracy doktorskiej.

Praca doktorska lek. Izabeli Kozłowskiej - Karacy stanowi oryginalny dorobek naukowy Autora i zespołu badawczego i jest zawarta w 52-stronicowym wydruku o typowej formie i układzie. Z obowiązku, jaki spoczywa na recenzencie nadmienię, iż do oryginalnych publikacji w języku angielskim załączono ich omówienie w języku polskim

ul. Żwirki i Wigury 61
02-091 Warszawa
www.wum.edu.pl

tel. centr.: +48 22 57 20 913
faks: +48 22 57 20 154
bardzodlugiadresmailowy@wum.edu.pl

łącznie z abstraktami w języku angielskim wraz z pięcioma tabelami, jednym wykresem graficznym i dwiema rycinami zawierającymi kluczowe wyniki pracy a także uzasadnienie znaczenia wyników w rozwoju dyscypliny. Jako integralną część pracy autorka zamieściła wykaz stosowanych w dysertacji skrótów stosowanych terminów medycznych. Oczywiście wymogiem formalnym dla rozprawy na stopień doktora nauk medycznych jest prawidłowe sformułowanie założeń i celów badawczych, zarówno celu głównego, jak i celów szczegółowych, co zostało dokonane z pełną poprawnością. Pozostałe elementy dyseracji, jak metodologia pracy, omówienie założeń rejestru PRESAGE, definicja punktów końcowych badania, analiza statystyczna zastosowana w obliczeniach wyników również spełniają wymogi formalne dla tego typu opracowań i świadczą o dużej znajomości i biegłego opanowania warsztatu naukowego. Bardzo ciekawie, w mojej ocenie, jest poprowadzona dyskusja podsumowująca uzyskane przez autorkę wyniki badania, która odwołuje się do uznanych prac naukowych. Jednocześnie cennym uzupełnieniem merytorycznym całości jest dobrze wyselekcjonowany zestaw współczesnego piśmiennictwa, do którego autorka odnosi się w wyżej wzmiankowanej dyskusji. Wnioski, do których prowadzą uzyskane wyniki badania są w pełni spójne z postawionymi celami i w spójny sposób wynikają z uzyskanych wyników badania. Z zadowoleniem odebrałem sformułowane przez autorkę ograniczenia pracy, zawsze podkreślając, iż każdego badacza, zwłaszcza w dziedzinie, którą reprezentujemy, medycynie, powinna cechować pokora i samokrytycyzm.

Wszystkie prace są opracowaniami zbiorowymi, w których lekarz Izabela Kozłowska-Karaca jest pierwszym autorem. Zgodnie z dołączonymi do rozprawy oświadczeniami rola Doktorantki w zaprojektowaniu, gromadzeniu danych a także

ul. Żwirki i Wigury 61
02-091 Warszawa
www.wum.edu.pl

tel. centr.: +48 22 57 20 913
faks: +48 22 57 20 154
bardzodlugiadresmailowy@wum.edu.pl

analizie uzyskanych wyników oraz w przygotowaniu publikacji przyjętych do druku była kluczowa.

Muszę zaznaczyć, że jestem kolejnym, z urzędu, recenzentem cyklu publikacji, ponieważ każda z nich była poddana procedurom oceny przez co najmniej 2 niezależnych recenzentów wybranych przez renomowane czasopisma. Tym przyjemniej mi będzie podzielić się z Państwem swoimi przemyśleniami.

Temat podjęty przez Autorkę jest bardzo ważny, zadanie badawcze ambitne, dobrze zaplanowane i co najważniejsze poprawnie, z dużą starannością wykonane. Pani doktor podjęła się realizacji bardzo ciekawego problemu badawczego, ważnego z punktu widzenia klinicysty i naukowca ale przede wszystkim o dużym znaczeniu praktycznym. Całość poprzedzono wstępem uzasadniającym podjęcie tematu. Autorka omawia problem epidemiologiczny choroby niedokrwiennej serca, ewolucję, jaka dokonała się w rozumieniu patofizjologii, kliniki oraz fenotypowania tej jednostki chorobowej w kontekście rokowania.

Doktoranta prawidłowo sformułowała pytania badawcze, które odpowiadają tytułowi pracy. Głównym celem cyklu badań podjętych przez Autora była ocena oddziaływania zmian w wytycznych dotyczących chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym na wyniki leczenia analizowane na podstawie dużego badania rejestrowego PRESAGE. Nie trzeba specjalnie uzasadniać znaczenia tego typu badań dla poznania i pogłębiania naszej wiedzy odnośnie implementacji zaleceń w codziennej praktyce klinicznej.

ul. Żwirki i Wigury 61
02-091 Warszawa
www.wum.edu.pl

tel. centr.: +48 22 57 20 913
faks: +48 22 57 20 154
bardzodlugiadresmailowy@wum.edu.pl

Pierwsza publikacja jest pracą poglądową, w której autorka podjęła się syntetycznego przedstawienia ewolucji zmian, w rozumieniu i leczeniu chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym w świetle zmieniających się na przestrzeni lat wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Bardzo cennym i ważnym aspektem tej pracy było wyeksponowanie dynamicznie zmieniającego się podejścia patofizjologicznego dotyczącego najczęstszej choroby układu sercowo – naczyniowego, czego skutkiem była zmiana nazewnictwa tej jednostki chorobowej na przewlekły zespół wieńcowy uwzględniająca kontinuum stopnia zaawansowania i aktywności zmian w tętnicach wieńcowych. W konsekwencji przełożyło się to na nowe zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne dla tej grupy pacjentów. Zaletą tego typu opracowań jest zwięzła synteza najważniejszych zmian, jakie dokonały się na przestrzeni lat w kolejnych edycjach zaleceń. Ma to swój oczywisty walor dydaktyczny. Warto podkreślić, że sami autorzy w swoich nowych wytycznych często dokonują syntetycznego podsumowania różnic i zmian, które dokonały się w stosunku do wcześniej obowiązujących. Jest to metoda bardzo użyteczna i znakomicie pomagająca w zapamiętaniu głównych tez zaleceń czyniąc je bardziej przyswajalnymi i przejrzystymi.

Druga z ocenianych prac jest wynikiem analizy danych pochodzących z rejestru PRESAGE, badania jednoośrodkowego, prospektywnego, obserwacyjnego. W badaniu podjęto próbę ilościowej oceny wpływu zmiany wytycznych ESC dotyczących leczenia chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym na rzeczywiste wyniki leczenia. Do badania byli włączani pacjenci mający wykonywaną koronarografię w III Katedrze i Klinice Kardiologii w Zabrzu na podstawie przyjętych kryteriów i badań dodatkowych zgodnie z ówcześnie obowiązującymi kryteriami wynikającymi z wytycznych ECS. W

ul. Żwirki i Wigury 61
02-091 Warszawa
www.wum.edu.pl

tel. centr.: +48 22 57 20 913
faks: +48 22 57 20 154
bardzodlugiadresmailowy@wum.edu.pl

pracy zdefiniowano oceniane punkty końcowe, w tym złożony punkt końcowy obejmujący zgon, zawał niezakończony zgonem, nieplanowaną rewaskularyzację wtórną do ostrego zespołu wieńcowego, Osobna analiza dotyczyła zdarzeń niepożądanych dotyczących poważnych krwawień i częstości wystąpienia ostrej niewydolności nerek jako konsekwencji nefropatii pokontrastowej. W pracy porównano wyniki leczenia dwóch grup chorych odpowiednio w okresie 2006 – 2007 i w latach 2015 – 2016 z założeniem, że druga kohorta była leczona zgodnie z kolejnymi, odświeżonymi zaleceniami ESC. Jak pokazały wyniki badania częstość występowania złożonego punktu końcowego nie różniła się istotnie w obu grupach. Istotna różnica dotycząca porównywanych populacji dotyczyła liczby zgonów na niekorzyść drugiej kohorty. Różnica ta osiągnęła istotność statystyczną w pięcioletnim okresie obserwacji. Na podstawie analizy wieloczynnikowej wyliczono współczynniki OR dla niezależnych czynników ryzyka, zarówno ryzyka dla zgonu, jak i wystąpienia złożonego punktu końcowego. Jak wynika z obliczeń, silny wpływ na zgony w obu grupach miała obecność choroby wieńcowej z zajęciem LM oraz istotna złożoność anatomiczna zmian w tętnicach wieńcowych. Do dodatkowych czynników zwiększających ryzyko zgonu zaliczono choroby współtowarzyszące, w tym chorobę tętnic obwodowych, objawy niewydolności serca (klasa NYHA), POhP, cukrzycę, przewlekłą chorobę nerek i wiek pacjenta. Pominę na chwilę tezę autorki pracy, iż wiele zgonów w drugiej kohorcie badania było pochodzenia pozasercowego i chciałbym podzielić się swoimi wnioskami, które zrodziły mi się w głowie po przeczytaniu publikacji.

Po pierwsze, bardzo interesująca jest analiza graficzna przedstawiona w postaci krzywych Kaplana-Meyera stanowiąca porównanie śmiertelności pięcioletniej obu

ul. Żwirki i Wigury 61
02-091 Warszawa
www.wum.edu.pl

tel. centr.: +48 22 57 20 913
faks: +48 22 57 20 154
bardzodlugiadresmailowy@wum.edu.pl

kohort. Na wykresie widać wyraźnie, iż krzywe początkowo mają identyczny przebieg, po około 2 latach obserwacji zaczynają się rozchodzić tak, aby po 5 latach osiągnąć istotność statystyczną. Wynika z tego, że w okresie blisko 2 letnim zgony, a więc i rokowanie obu grup praktycznie się nie różnią. Pytanie, czy taka dynamika dywergencji krzywych K-M wynika jedynie z wieku gorzej rokującej populacji i jej obciążeniem z tytułu chorób współtowarzyszących? Czy nie może być tak, że do drugiego okresu obserwacji weszli w znaczącej liczbie pacjenci z pierwszej kohorty, którzy wówczas jako młodsi, ale będący częściej po przebytym zawale serca, ze zmianami typu CTO byli również „gorzej" leczeni wieńcowo (odsyłam do tabeli II) w związku z tym częściej, w raz z upływem, czasu rozwijali naczyniopochodną niewydolność serca wraz z konsekwencjami w postaci zwiększonej liczby zgonów. Jest to ważne o tyle, że być może identyfikacja populacji at risc poprawiłaby globalny wynik leczenia chorych z CCS poprzez identyfikację czynników ryzyka, modyfikację leczenia i szeroko rozumianą profilaktykę. Wyrażę zatem moją wątpliwość, że jedynie wiek i związana z nim wielochorobowość były powodem istotnej statystycznie różnicy w zgonach, de facto nie zarejestrowanej przez pierwsze 2 lata , bo wydaje mi się, że negatywny trend powinien się zaznaczyć od początku obserwacji . Może analiza post hoc dla poszczególnych przedziałów wiekowych mogłaby odpowiedzieć na tak postawione pytanie? Abstrahując od cytowanej w dyskusji jednej z prac, w której zwiększoną liczbę zgonów w starszych wiekowo kohortach przypisano czynnikom pozasercowym, pragnę zwrócić uwagę na fakt, iż w grupie z rejestru PRESAGE pacjenci z drugiej kohorty prezentowali również klinicznie wyższe klasy NYHA, mieli bardziej zaawansowaną anatomicznie chorobę wieńcową. A więc choć nie do końca to

ul. Żwirki i Wigury 61
02-091 Warszawa
www.wum.edu.pl

tel. centr.: +48 22 57 20 913
faks: +48 22 57 20 154
bardzodlugiadresmailowy@wum.edu.pl

wiemy, można założyć, że udział zgonów z przyczyn sercowo – naczyniowych mógł być całkiem istotny w liczbie zgonów ogółem.

Po drugie, dla pełnej analizy wpływu zmieniających się wytycznych na wyniki leczenia po za oceną twardych punktów końcowych (co niestety tak zaprojektowane badanie nie pokazuje) należałoby osobno ocenić ich realizację w zakresie interwencji naczyniowych, leczenia farmakologicznego i stopnia osiąganych w poszczególnych grupach celów terapeutycznych. Tych danych w wynikach publikacji nie uwzględniono a byłoby to z pewnością bardzo interesujące. Ponadto rodzi się oczywiste pytanie, czy przyjęta metodologia rejestru, która z definicji zawęża badaną populację chorych do otoczenia jednego szpitala o najwyższym stopniu referencyjności stanowi podstawę do ekstrapolacji uzyskanych wyników na całą populację kraju?

W pełni podzielam opinię autorki, sformułowaną na końcu dyskusji, która mówi że strategie długofalowej opieki nad populacją z przewlekłym zespołem wieńcowym wymagają z jednej strony aktywnego podejścia w poszukiwaniu pacjentów zagrożonych ryzykiem zgonu sercowo - naczyniowego, z drugiej zaś kontroli czynników ryzyka w oparciu o aktualnie obowiązujące wytyczne. Również w tym celu należałoby planować narzędzia badawcze o zasięgu ogólnopolskim, które służyłyby pomocą w uzyskiwaniu informacji zwrotnej, analogicznie do rejestru PRESAGE.

Kończąc, prosiłbym uprzejmie Panią doktor Izabelę Kozłowską - Karaca o próbę odpowiedzi na postawione przeze mnie pytania i zgłoszone wątpliwości, które formułuję w różnych miejscach recenzji gdyż nie będą one wymieniane w osobnym miejscu.

ul. Żwirki i Wigury 61
02-091 Warszawa
www.wum.edu.pl

tel. centr.: +48 22 57 20 913
faks: +48 22 57 20 154
bardzodlugiadresmailowy@wum.edu.pl

Z głębokim przekonaniem stwierdzam, że przedstawiona mi rozprawa w pełni spełnia wymogi określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Wobec powyższego wnioskuję do Rady Dyscyplin Nauk Medycznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.

dr hab. n. med. Robert Kowalik
specjalista chorób wewnętrznych
kardiolog
1032155

Dr hab. med. Robert Kowalik

ul. Żwirki i Wigury 61
02-091 Warszawa
www.wum.edu.pl

tel. centr.: +48 22 57 20 913
faks: +48 22 57 20 154
bardzodlugiadresmailowy@wum.edu.pl