



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej
Centrum Badań Przedklinicznych CePT

Recenzja pracy doktorskiej pt.:

„Przewlekła choroba nerek u pacjentów z udarem mózgu”

lekarza Grzegorza Dałka

Wybór zagadnienia pracy doktorskiej uważam za bardzo trafny z uwagi na istotne i możliwe praktyczne implikacje wyników dla praktyki klinicznej. Zagadnienie zaburzeń czynności nerek u chorych z chorobami układu sercowo-naczyniowego jest intensywnie badane z uwagi nie tylko na współistnienie, ale przede wszystkim pokrewne mechanizmy patofizjologiczne. Jednak większość dotychczasowych badań dotyczyło głównie choroby niedokrwiennej serca, natomiast mniej uwagi poświęcono zaburzeniom naczyniowym mózgu. W obowiązujących wytycznych postępowania w udarze mózgu Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego temat przewlekłej choroby nerek, jak i ostrej niewydolności nerek w przebiegu udaru, nie został wyodrębniony jako osobny rozdział, a problem zaburzenia czynności nerek pojawia się praktycznie jedynie przy dawkowaniu leków przeciwkrzepliwych nie będących pochodnymi witaminy K (NOAC). Jeśli wziąć pod uwagę rozpowszechnienie przewlekłej choroby nerek, a także jej związek z wiekiem, podobnie jak udaru mózgu, należy oczekiwać pogłębionych studiów w zakresie interakcji klinicznych tych schorzeń. Interakcji rozumianych jako wpływ przewlekłej choroby nerek na ryzyko wystąpienia udaru mózgu (czynnik ryzyka udaru), jak też na rokowanie w udarze mózgu, zarówno wczesne, jak i odległe (czynnik rokowniczy – ang. *outcome predictor*). W zakresie pierwszego tematu systematyczny przegląd piśmiennictwa i dane z 83 badań klinicznych są dość jednoznaczne (por. *Masson i wsp. Nephrol Dial Transplant. 2015 Jul;30(7):1162-9.*) Temu drugiemu zagadnieniu,

znacznie mniej eksplorowanemu, poświęcona jest praca doktorska przedstawiona mi do recenzji.

Na uwagę z pewnością zasługuje obszerny i zweryfikowany pod kątem jakości materiał badawczy. Łącznie analizie poddano dane o aż 2010 hospitalizacji, chociaż trzeba odnotować, że były to dane pochodzące z jednego ośrodka, natomiast zasady kierowania chorych z udarem mózgu mogły wpłynąć na nielosowy dobór chorych i ograniczoną reprezentatywność, co nie uszło uwadze doktoranta. Co do jakości danych, to zwrócę tylko uwagę, że doktorant zachował czujność i w trakcie gromadzenia materiału badawczego wykrył błąd w formule obliczającej eGFR oraz samodzielnie przeanalizował dane o udarach niedokrwiennych i prawidłowo zweryfikował ich etiologię w oparciu o klasyfikację TOAST (jest to szczególnie ważne z uwagi na umiarkowaną zgodność oceny badaczy w ocenie z wykorzystaniem w tej skali – ang. *inter observer reliability* – Meschia i wsp. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2006; 15(6): 266–272.).

Największą wartość pracy osobiście upatruję w bardzo rozbudowanych analizach przekrojowych. O ile były one mało zaskakujące w przypadku analizy czynników ryzyka, to niosły ze sobą bardzo wiele informacji w przypadku zaburzeń czynności nerek z uwagi na ich różne zdefiniowanie (z prawidłowym eGFR bez białkomoczu, z prawidłowym eGFR ale z białkomoczem, z obniżonym eGFR bez białkomoczu, z obniżonym eGFR i z białkomoczem), jak też rodzaje udarów mózgu (w tym poszczególne typy udaru niedokrwiennego określonego w skali TOAST), czy w końcu interakcje z czynnikami ryzyka, w tym zwłaszcza migotaniem przedsionków. Na podkreślenie zasługuje rozpowszechnienie przewlekłej choroby nerek, które w grupie badanej dotyczyło połowy chorych z ostrym udarem mózgu, związane z nią złe rokowanie oraz odmienne znaczenie predykcyjne białkomoczu i obniżonego eGFR odpowiednio w przypadku udaru niedokrwiennego i krwotocznego. Tym samym streściłem wnioski, które nie tylko odpowiadają celom pracy, ale także mają istotne znaczenie kliniczne. Ważne obserwacje dotyczą także obniżonego eGFR u chorych z udarem kardiogenym i wpływem na dawkowanie NOAC. Mnogość obserwacji z pewnością pozwoliłaby jeszcze sformułować inne wnioski, ale w moim przekonaniu doktorant właściwie skoncentrował uwagę na tych najistotniejszych z perspektywy praktyki klinicznej.

Z obowiązku recenzenta winienem wskazać ograniczenia pracy, których formalnego opisu zabrakło mi w rozdziale poświęconym omówieniu wyników. Moja główna wątpliwość dotyczy zastosowania metod statystycznych, to jest analizy logistycznej. W opisie metod statystycznych nie znalazłem w tej materii wyczerpujących informacji, a jedynie wzmiankę, iż „do określenia wpływu czynników na zmienną dychotomiczną wykorzystano analizę logistyczną”. Nie jest jasne czy była to analiza jednoczynnikowa, czy też wieloczynnikowa, i jeśli ta ostatnia, to o wpływ których zmiennych korygowano wpływ parametrów nerkowych na badaną zmienną dychotomiczną. Jest to istotne, ponieważ powszechnie wiadomo, iż nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, cukrzyca czy też palenie tytoniu są zarówno czynnikami ryzyka wystąpienia i rokowania w udarze mózgu, jak i przewlekłej choroby nerek. Należy też pamiętać, że liczne analizy przekrojowe mają charakter eksploracyjny i są obciążone problem testowania hipotez statystycznych oraz trudnością i ograniczeniami we wnioskowaniu o związku przyczynowo-skutkowym. Innymi słowy wśród licznych analiz niektóre mogą zupełnie przypadkowo być istotne statystycznie. Z kolei współwystępowanie może rodzić trudności we wnioskowaniu o przyczynie i skutku. W tym ostatnim aspekcie nie należy zapominać, że udar *per se* może być przyczyną ostrego pogorszenia czynności nerek na skutek zaburzeń połykania, odwodnienia, zmian ciśnienia tętniczego czy zaburzeń gospodarki wodno – elektrolitowej.

Układ pracy jest nie do końca typowy. Opis niektórych wyników, np. tabele 29 i 30 znajdują się w rozdziale omówienie wyników badań. Edycja pracy wymaga jeszcze uwagi (np. podpisy tabel 29 i 30 są identyczne, niektóre wyniki znamienne statystycznie nie są zaznaczone na czerwono, NOAC – to już raczej nie nowe doustne antykoagulanty, ale doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K).

Reasumując, oceniam pracę w zakresie wykorzystanych metod, zgromadzonego materiału i analizy danych, wysoko. Z obowiązku recenzenta muszę zauważyć, iż poza uwagami wymienionymi powyżej, nie znajduję istotnych zastrzeżeń do pracy, a te wymienione nie umniejszają wartości dysertacji i są łatwe do skorygowania na etapie przygotowania pracy do publikacji.

Z przekonaniem, iż praca doktorska pt. „Przewlekła choroba nerek u pacjentów z udarem mózgu” jest oryginalnym dorobkiem naukowym Doktoranta i spełnia warunki stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych, zwracam się do Rady Naukowej Dyscypliny nauki medyczne Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie o dopuszczenie lekarza Grzegorza Dałka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. med. Maciej Niewada

Warszawa, 2020-09-01