



UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM

Kraków, dnia 14 kwietnia 2024r.

Prof. dr hab. med. Wojciech Szczeklik
Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum
Kierownik Ośrodka Intensywnej Terapii i Medycyny Okołożabiegowej

RECENZJA
pracy doktorskiej lek. med. Igora Karolaka

**„Zastosowanie antagonisty receptora minearalokortykoidowego (kanrenoinian potasu)
w leczeniu zwłóknienia płuc związanego z zakażeniem SARS-COV-2”**

wykonana na podstawie pisma od prof. Edyty Paczkowskiej, Przewodniczącej Rady Naukowej Dyscypliny
Nauki Medyczne, Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie z dnia 02 lutego 2024 roku

W okresie pandemii COVID-19 miliony osób na całym świecie dotkniętych było ciężkim przebiegiem wirusowego zapalenia płuc pod postacią ostrej niewydolności oddechowej o typie ARDS. Chorzy ci w dużej większości hospitalizowani byli w oddziałach intensywnej terapii (OIT) i wymagali mechanicznego wspomaganie wentylacji – respiratoroterapii. Rokowanie w momencie wystąpienia ARDS było wysoko niepomyślne ze śmiertelnością 30-dniową częstokroć przekraczającą 50%. Warto podkreślić, że przez większą część pandemii nie było żadnego przyczynowego leczenia choroby, a większość stosowanych interwencji medycznych okazywała się być po czasie nieskuteczna a wręcz szkodliwa. Osoby, które przeżyły ostry okres choroby bardzo często miały problemy z utrzymywaniem się przewlekłych objawów oddechowych, które niejednokrotnie przyjmowały formę włóknienia płuc i stanowiły składową przewlekłego zespołu COVID-19 tzw. *long Covid*. Zwłóknienie płuc spowodowane jest wadliwym procesem odbudowy uszkodzonego nabłonka pęcherzyków płucnych z nadmierną produkcją i odkładaniem się fibroblastów i kolagenu.



UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM

Patomechanizm włóknienia płuc w przebiegu COVID-19 nie został dokładnie opisany, ale jest on najprawdopodobniej wieloczynnikowy. W przebiegu choroby i jej leczenia (szczególnie mechaniczna wentylacja płuc) dochodzi do uszkodzenia tkanki płucnej, a zakażenie wirusowe prowadzi do opatrnej odpowiedzi zapalnej/immunologicznej, która może powodować procesy włóknienia. Wirus SARS-COV-2 w początkowej fazie zakażenia wykorzystuje receptor dla enzymu konwertującego angiotensynę-2, dlatego też leki mogące hamować przekazywanie na linii renina-angiotensyna-aldosteron stanowiły od samego początku potencjalnie bardzo interesującą ścieżkę terapeutyczną – zarówno w leczeniu COVID-19 jak i mogącą oddziaływać na późniejsze powikłania w tym włóknienie płuc.

Tematyka przyczynowego leczenia zwłóknienia płuc związanego z zakażeniem Sars-CoV-2 została podjęta w dysertacji doktorskiej lek. med. Igora Karolaka przedstawionej mi do recenzji, a wykonanej pod opieką promotora: prof. dr hab. med. Katarzyny Kotfis z Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

Praca zawiera łącznie 89 stron i składa się z typowych części: wstępu, założenia i celów pracy, metodyki, wyników i ich omówienia, wniosków, streszczeń w języku polskim i angielskim oraz wykazu piśmiennictwa. Wymienione części zostały napisane w odpowiednich proporcjach. Praca zawiera 16 tabel i 9 rycin, oraz opatrzona jest przejrzystym spisem treści i wykazem stosowanych skrótów.

We wprowadzeniu Doktorant po krótkim wstępie na temat pandemii COVID-19 ze szczególnym uwzględnieniem ciężkiego przebiegu choroby, przechodzi do omówienia powikłań choroby – *long covid* i włóknienia płuc. Zagadnienia te omówione są w sposób zwięzły i spójny, ale równocześnie wyczerpujący. Następnie omówiona jest etiopatogeneza włóknienia płuc oraz podstawy patofizjologiczne i uzasadnienie stosowania spironolaktonu jako potencjalnego leku zapobiegającego późniejszym powikłaniom. Warto tutaj podkreślić, że jak zauważa Doktorant – do tej pory pomimo przesłanek płynących z badań podstawowych, nie udało się wykazać przydatności klinicznej leku w leczeniu COVID-19 – co w moim przekonaniu jako naukowca i recenzenta jest znakomitym argumentem do podjęcia pracy nad tym zagadnieniem.

Hipoteza badawcza projektu zakłada, że zastosowanie antagonisty receptora mineralokortykoidowego (kanrenoinianu potasu, odpowiednika dożylnego spironolaktonu) u



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM

pacjentów z COVID-19 może ograniczyć późniejszy proces włóknienia płuc. Następnie przedstawione zostały w przejrzysty sposób cele szczegółowe, które doprecyzowują główne założenia i cele pracy, a które dotyczą przebiegu choroby w zależności od zastosowanego leku w porównaniu do grupy bez leku (placebo) z tym samym leczeniem podstawowym. Na uwagę zasługuje dobre sformułowanie celów pracy oraz uwzględnienie ewentualnych działań niepożądanych.

W dalszej kolejności w rozdziale „Materiały i Metody” Doktorant dokonuje szczegółowego omówienia grupy badanej i metodyki pracy. Badaniem objęto kohortę hospitalizowanych pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19 od stycznia do sierpnia 2021 roku i przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka zwiększonej śmiertelności w przebiegu choroby, u których możliwe było zebranie świadomej zgody na udział w badaniu i których statut epidemiologiczny potwierdzony był w badaniu genetycznym rt-PCR. Szczegółowo określono również kryteria wykluczenia z badania, do których zaliczono m.in. przewlekłe choroby płuc oraz nadwrażliwość lub przeciwwskazania do zastosowania eksperymentalnego leku. Czynniki włączenia i wyłączenia z badania są dobrze przemyślane i zrozumiałe. Warto zaznaczyć, że badanie zostało zarejestrowane w rejestrze Clinical.Trials.gov (NCT04912011) a sam protokół badania zaprojektowany został zgodnie z wytycznymi CONSORT dla badań randomizowanych. Flow-chart z badania CONSORT został klarownie przedstawiony i nie budzi moich zastrzeżeń. Również pozostałe punkty krytyczne dla prawidłowego przeprowadzenia badania randomizowanego jak: sama randomizacja, sposób zaślepienia oraz opis interwencji terapeutycznej zostały szczegółowo i bardzo rzetelnie zaplanowane i przedstawione. Kolejną częścią w opisie metodologii badania stanowi szczegółowy plan statystyczny opracowania wyników oraz opis procedur związanych z oznaczeniami laboratoryjnymi i badaniami obrazowymi (m.in. badanie tomograficzne klatki piersiowej). Szczegółowo wyznaczone główne punkty końcowe – 1/czas trwania inwazyjnej wentylacji mechanicznej oraz 2/czas trwania tlenoterapii biernej oraz liczne punkty drugorzędowe. Badanie uzyskało zgodę stosownej Komisji Bioetycznej (KB-0012/100/2020) a przeprowadzenie badania zgodnie z obowiązującymi zasadami dobrej praktyki klinicznej GCP nie budzi moich wątpliwości.



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM

Jedyną uwagę krytyczną jaką mam do tej części badania, to niezbyt dokładny opis sposobu wyznaczenia grupy docelowej w badaniu. W opinii recenzenta szacowana próba docelowa (23 pacjentów dla grupy) może być niewystarczająca.

Kolejną część dysertacji stanowi opis wyników z ich analizą statystyczną.

Łącznie w badaniu zrandomizowano 55 pacjentów, z czego 49 włączono do analizy końcowej. Poza częstszym występowaniem choroby niedokrwiennej serca oraz wyższych wskaźników kruchości w grupie placebo nie stwierdzono istotnych różnic między grupami. Zastosowana interwencja, czyli podanie dwa razy dziennie przez 7 dni z rzędu dożylnego wlewu 200mg kanreonianu potasu w porównaniu do placebo, nie miało istotnego wpływu na pierwszorzędne ani też drugorzędne punkty końcowe. Równocześnie wyniki laboratoryjne oraz badania obrazowe nie różniły się znacząco między grupami. Śmiertelność w obu grupach była podobna i nie obserwowano istotnych różnic w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych między grupami. Wyniki przedstawione są poprawnie a analiza statystyczna nie budzi moich wątpliwości. Jedyną uwagę krytyczną, które nie umniejszają mojej pozytywnej oceny pracy, to stosunkowo spora grupa pacjentów, którzy zostali zrandomizowani, a nie weszli do badania. Biorąc pod uwagę małe grupy, może to mieć wpływ na finalny wynik badania. Chciałbym również dopytać Doktoranta czy wykonana analiza była zgodna z zasadą *Intention to Treat* (ITT) i czy pacjent, u którego nie zastosowano interwencji, a był włączony do badania, był wzięty pod uwagę podczas analizy końcowej.

Dyskusja napisana jest w sposób spójny i przejrzysty, a autor sprawnie tłumaczy swoje wyniki w oparciu o trafnie dobrane i aktualne piśmiennictwo. Dyskusja ma wszystkie niezbędne elementy, w tym sekcję dotyczącą ograniczeń pracy. W podsumowaniu Doktorant podkreśla konieczność dalszego prowadzenia badań z zastosowaniem kanrenoinianu potasu w oparciu o większe grupy docelowe. Ciekawi mnie zdanie Doktoranta dlaczego uważa, że przy negatywnych wynikach pracy warto jest kontynuować dalsze badania na większej grupie?

Następną część stanowią wnioski przedstawione jako ogólne w formie podsumowania najważniejszych wyników pracy oraz dziesięć wniosków szczegółowych, które odpowiadają na postawione pytania badawcze i cele pracy. Kolejne rozdziały to streszczenie w języku



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM

polskim i angielskim, które stanowią zwarte podsumowanie całej pracy, bibliografia oraz spis tabel i ilustracji.

W przebiegu całej dyskusji i wcześniejszych części rozprawy doktorskiej, lek. Igor Karolak wykazał się bardzo dobrą wiedzą w zakresie tematyki przeprowadzonego przez siebie badania. W pracy doktorskiej wykorzystał bogaty przegląd 217 pozycji piśmiennictwa. Należy podkreślić trafny dobór publikacji, jak również fakt, iż zdecydowana większość cytowanych prac pochodzi z ostatnich kilku lat.

Dokonując ogólnej oceny rozprawy stwierdzam, że została ona bardzo dobrze zaplanowana i wykonana przy pomocy starannie dobranych metod – co nie jest proste w przypadku badania z randomizacją. Wyniki opracowane są z zastosowaniem prawidłowych analiz statystycznych i zaprezentowane w postaci czytelnej i spójnej. Wnioski płynące z badań są uzasadnione i poszerzają naszą dotychczasową wiedzę na temat leczenia COVID-19, a Doktorant wykazał się w ich omówieniu dużą znajomością tematu i dojrzałością naukową. Oceniana praca doktorska ma charakter nowatorski, który został bardzo dobrze udokumentowany zarówno przeglądem piśmiennictwa, jak i sposobem stawianych pytań badawczych. Na uwagę zasługuje fakt, że wyniki pracy, niezależnie od dysertacji, zostały opublikowane w formie dwóch artykułów naukowych w czasopismach medycznych o łącznym współczynniku oddziaływania Impact Factor na poziomie ok. 10 punktów (Pharmaceuticals (Basel) i Int J Mol Sci.). Przedstawione w recenzji drobne uwagi krytyczne w żadnym wypadku nie obniżają wartości pracy lek. Igora Karolaka, a w szczególności jej oceny merytorycznej.

W podsumowaniu uważam, że przedstawiona mi do recenzji praca doktorska spełnia formalne wymagania stawiane pracy doktorskiej, określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz.U. 2023 poz. 742).

Dlatego mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie wnioski o dopuszczenie lek. Igora Karolaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Biorąc pod uwagę oryginalny charakter pracy oraz fakt, że jej wyniki ukazały się drukiem w czasopismach naukowych o dobrej renomie wnioskuję o wyróżnienie pracy.