



Warszawa, 26 czerwca 2023 roku

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Piotra Gajewskiego:

**Ocena odpowiedzi hemodynamicznej na wysiłek fizyczny u chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (HFpEF) – implikacje patofizjologiczne i terapeutyczne**

Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (*heart failure with preserved ejection fraction*, HFpEF) stanowi około połowy przypadków niewydolności serca (*heart failure*, HF), a częstość jej występowania stale wzrasta w związku ze starzeniem się społeczeństwa i rosnącą częstością występowania nadciśnienia tętniczego i otyłości. Szacuje się, że HFpEF stanie się najczęstszym fenotypem HF wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu zaostrzenia HF. Występowanie HFpEF wiąże się z pogorszeniem tolerancji wysiłku i jakości życia, zwiększonym ryzykiem hospitalizacji z powodu HF (z istotnym obciążeniem systemu opieki zdrowotnej), i wreszcie, istotnie zwiększonym ryzykiem zgonu. Jednak w przeciwieństwie do HF z obniżoną frakcją wyrzutową (*HF with reduced ejection fraction*, HFrEF) do niedawna nie dysponowaliśmy żadnym lekiem skutecznym w terapii HFpEF. Obecnie leczenie HFpEF opiera się na stosowaniu inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (empagliflozyny lub dapagliflozyny), leczeniu diuretycznym u pacjentów z objawami zastoju i przewodnienia oraz optymalnej terapii sercowych i pozasercowych chorób współistniejących. Podkreśla się także znaczenie rehabilitacji kardiologicznej. Jednak mimo takiego postępowania, pacjenci z HFpEF często pozostają silnie objawowi, co manifestuje się przede wszystkim dusznością wysiłkową i złą tolerancją aktywności fizycznej. Duszność wysiłkowa w HFpEF wynika z gwałtownego wzrostu ciśnienia napełniania lewej komory w trakcie aktywności fizycznej,

czego przyczyną często jest nie tyle przewodnienie, co redystrybucja płynów z innych kompartmentów, przede wszystkim z kompartmentu trzewnego. Zbiornik trzewny może zawierać od 20 do 50% całkowitej objętości krwi, przez co jego uruchomienie w wyniku aktywacji współczulnej w trakcie wysiłku fizycznego może prowadzić do istotnej redystrybucji płynów ze znaczącym wzrostem ciśnienia napełniania lewej komory i zastojem w krążeniu płucnym.

W świetle powyższych rozważań, temat pracy lek. Piotra Gajewskiego oceniam jako nowatorski, ważny poznawczo i mający istotne implikacje kliniczne.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska jest oparta na cyklu 2 prac oryginalnych, opublikowanych w języku angielskim w czasopismach recenzowanych: w prestiżowym *European Journal of Heart Failure* (Impact Factor: 18,174, punktacja MEiN: 200) – w tej pracy Doktorant jest równorzędnym 1-wszym autorem („*shared co-first authorship*”) oraz w *Journal of Clinical Medicine* (Impact Factor: 4,964, punktacja MEiN: 140) – w tej pracy Doktorant jest 1-wszym autorem. Łączny Impact Factor obu prac wynosi 23,138, co znacznie przekracza punktację wymaganą od Kandydatów na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu; jest także wyższy niż wielu cykli prac w rozprawach habilitacyjnych.

Dołączone do rozprawy oświadczenia wszystkich Współautorów wskazują na znaczący indywidualny wkład Doktoranta w opracowanie koncepcji badań, zbieranie, analizę i interpretację danych oraz przygotowanie tekstu obu manuskryptów.

Oprócz dwóch w.w. prac włączonych do cyklu w niniejszej rozprawie doktorskiej, Doktorant jest współautorem 8 innych publikacji w czasopismach recenzowanych. Łączny Impact Factor wszystkich publikacji Doktoranta to 58,325 (punktacja MEiN 1040).

Rozprawa została opatrzona spisem treści, wprowadzeniem, opisem celów i metodyki projektu badawczego, wykazem publikacji stanowiących rozprawę doktorską, wnioskami, streszczeniami w języku polskim i angielskim, wykazem piśmiennictwa, oświadczeniami o współautorstwie oraz zgodą Komisji Bioetycznej. Rozprawa obejmuje 60 stron. Całość została zredagowana przejrzyście i starannie.

Streszczenia w języku polskim i angielskim podsumowują najważniejsze aspekty rozprawy. We wprowadzeniu Doktorant w zwięzły sposób przedstawia najważniejsze z punktu widzenia rozprawy zagadnienia z zakresu HFpEF, odwołując się do aktualnego piśmiennictwa w liczbie

54 pozycji. Cele projektu badawczego zostały sformułowane jednoznacznie i precyzyjnie. Metodyka została przedstawiona przejrzysto i rzeczowo. Badanie zostało przeprowadzone we współpracy z Centrum Chorób Serca w Szpitalu Na Homolce w Pradze.

Pierwsza publikacja wchodząca w skład cyklu prac w niniejszej rozprawie jest pracą oryginalną, opublikowaną w najważniejszym europejskim czasopiśmie zajmującym się tematyką niewydolności serca – *European Journal of Heart Failure (Surgical ablation of the right greater splanchnic nerve for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction: first-in-human clinical trial*. Málek F, Gajewski P, Zymliński R, Janczak D, Chabowski M, Fudim M, Martinca T, Neužil P, Biegus J, Mates M, Krüger A, Skalský I, Bapna A, Engelman ZJ, Ponikowski PP. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(7):1134-1143). Celem tego prospektywnego badania była ocena bezpieczeństwa i skuteczności zabiegu ablacji nerwu trzewnego większego u pacjentów z HFpEF w klasie III objawów według NYHA. Do badania włączono 10 pacjentów, a czas obserwacji wynosił 12 miesięcy. W tej grupie chorych powikłania okołozabiegowe wystąpiły u 3 pacjentów, jednak w dalszej obserwacji nie stwierdzono działań niepożądanych związanych z ablacją nerwu trzewnego większego. Jeden pacjent zmarł pod koniec okresu obserwacji z powodu zapalenia płuc. W badanej grupie stwierdzono spadek ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej po zabiegu w porównaniu do wartości wyjściowych – spadek ten był szczególnie istotny w trakcie wysiłku. Ponadto obserwowano istotną poprawę kliniczną po zabiegu – u wszystkich pacjentów doszło do zmniejszenia nasilenia objawów o co najmniej 1 klasę NYHA. Odnotowano także poprawę jakości życia 12 miesięcy po zabiegu.

Druga praca wchodząca w skład cyklu jest także pracą oryginalną (*Early Hemodynamic Changes following Surgical Ablation of the Right Greater Splanchnic Nerve for the Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*. Gajewski P, Fudim M, Kittipibul V, Engelman ZJ, Biegus J, Zymliński R, Ponikowski P. *J Clin Med*. 2022;11(4):1063). Obejmowała ona 7 spośród 10 pacjentów włączonych do badania opisanego w pierwszej pracy, których poddano badaniu hemodynamicznemu już około 24 godziny po zabiegu. W badaniu tym wykazano, że u pacjentów z HFpEF do redukcji ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej dochodzi już w ciągu pierwszej doby od zabiegu ablacji nerwu trzewnego większego.

Obie włączone do cyklu prace niosą ze sobą niezwykle ważne implikacje kliniczne. Przeprowadzone badanie jest pierwszym tego rodzaju badaniem u pacjentów z HFpEF – bardzo nowatorskim nie tylko w zakresie wykonanej procedury, ale także jeśli chodzi o podejście do

rozumienia zmian hemodynamicznych w trakcie wysiłku w HEpEF i leczenia HFpEF. Korzystne efekty ablacji nerwu trzewnego większego u pacjentów z HFpEF potwierdzają postawioną przez Doktoranta i Współautorów badania hipotezę, dotyczącą znaczenia redystrybucji płynów z kompartmentu trzewnego jako kluczowego mechanizmu prowadzącego do wzrostu ciśnień napełniania lewej komory u pacjentów z HFpEF w trakcie wysiłku fizycznego. Ograniczenia badania (brak grupy kontrolnej, różnice w protokołach badania wysiłkowego między ośrodkami, brak wystandaryzowanego protokołu farmakoterapii dla wszystkich pacjentów włączonych do badania, brak danych na temat stężeń peptydów natriuretycznych w pierwszej dobie po zabiegu) zostały wymienione w obu artykułach i nie umniejszają wysokiej wartości obu prac, czego potwierdzeniem jest wysoki łączny Impact Factor, znacznie powyżej punktacji spodziewanej w cyklu prac do rozprawy doktorskiej. Jedyne zastrzeżenie, które mi się nasuwa dotyczy tytułu cyklu prac, który nie do końca odzwierciedla tematykę obu publikacji. Nie wpływa to jednak na moją bardzo wysoką ocenę rozprawy doktorskiej lek. Piotra Gajewskiego.

Na koniec należy podkreślić, że Doktorant swoje badania przeprowadził pod kierunkiem Pana Profesora Piotra Ponikowskiego – Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, światowego eksperta z zakresu niewydolności serca, poprzedniego Przewodniczącego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego i pierwszego autora wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących postępowania w niewydolności serca z 2016 roku - dokumentu, który przez 5 lat obowiązywał wszystkich kardiologów w Europie. Klinika kierowana przez Pana Profesora Piotra Ponikowskiego należy do wiodących ośrodków klinicznych i naukowych w Polsce i na świecie, i było w niej inicjowanych i prowadzonych wiele pionierskich badań w dziedzinie niewydolności serca, w tym przeprowadzone z ogromnym światowym sukcesem, międzynarodowe badanie AFFIRM-AHF. Wysoki poziom naukowy i ranga ośrodków, w których Doktorant prowadził badania, są gwarancją rzetelności naukowej i poprawności badawczej.

Podsumowując, przedstawiona do recenzji rozprawa stanowi oryginalne dokonanie Doktoranta i świadczy o bardzo dobrym opanowaniu warsztatu pracy naukowej, wymaganym od kandydata na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.). Mam zaszczyt i przyjemność zwrócić się do Wysokiej Rady Dyscypliny

Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z prośbą o dopuszczenie lek. Piotra Gajewskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, biorąc pod uwagę wysoką wartość merytoryczną rozprawy i jej ważne implikacje kliniczne, wnoszę o wyróżnienie pracy.

*A. Kapłon-Cieślicka*

dr hab. n. med. Agnieszka Kapłon-Cieślicka

I Katedra i Klinika Kardiologii

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego