

Dr hab. n. med. Michał Hawranek
Kierownik Pracowni Hemodynamiki
III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska
Śląskie Centrum Chorób Serca
Skłodowskiej-Curie 9, 41-800 Zabrze

Uniwersytet Medyczny
we Wrocławiu



RPW/14394/2023 P
Data: 2023-08-18

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	21-08-2023
L. dz. RN-BM/	1460
Zabrze, 16.08.2023	

WOU

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
zastępca przewodniczącego
m. Podhorska-Okołów
prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okołów

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lekarza Piotra Gajewskiego

zatytułowanej

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

UWAGI WSTĘPNE

Przedstawiona praca doktorska pt. „Ocena odpowiedzi hemodynamicznej na wysiłek fizyczny u chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (HFpEF) – implikacje patofizjologiczne i terapeutyczne” została przygotowana przez lek. Piotra Gajewskiego pod opieką naukową Prof. dr hab. Piotra Ponikowskiego z Katedra i Kliniki Chorób Serca Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Niewydolność serca (ang. *heart failure* - HF) jest schorzeniem o wysokim wskaźniku zapadalności i chorobowości, a także niekorzystnym odległym rokowaniu. Częste hospitalizacje (m.in. dekompensacje układu krążenia) oraz konieczne złożone strategie leczenia interwencyjnego i farmakologicznego generują bardzo duże koszty dla systemów opieki zdrowotnej na całym świecie. W związku z tym niewydolność serca stanowi jedno z wiodących wyzwań medycznych i socjoekonomicznych. Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF) stanowi około 50% wszystkich rozpoznań niewydolności serca. Jej częstość wzrasta w stosunku do niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF) średnio o 1% rocznie, co jest związane ze starzeniem się populacji oraz dużym odsetkiem nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i otyłości (10). Rokowanie w HFpEF jest równie niekorzystne co w HFrEF. Jednak w przeciwieństwie do niewydolności serca z upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory, gdzie w ciągu ostatnich 30 lat dokonano znacznego postępu w diagnostyce, dostępności oraz metodach leczenia (np. terapia resynchronizująca czy nowe leki takie jak antagoniści receptora dla angiotensyny II i inhibitora neprylizyny), opcje leczenia pacjentów

z HFpEF są obecnie ograniczone. Główne cele terapeutyczne skupiają się na kontroli wolemii, leczeniu schorzeń towarzyszących, czy redukcji masy ciała.

Nietolerancja wysiłku fizycznego jest cechą charakterystyczną niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF) i wiąże się ze złą jakością życia, częstymi hospitalizacjami i zwiększoną śmiertelnością. Mechanizm nietolerancji wysiłku fizycznego u chorych z HFpEF jest złożony i w pełni niepoznany. Istnieje jednak coraz więcej dowodów na nieprawidłową odpowiedź hemodynamiczną na wysiłek fizyczny, charakteryzującą się szybkim i wyraźnym wzrostem ciśnienia napełniania lewej komory, które zazwyczaj powraca do wartości wyjściowych po okresie odpoczynku, zwłaszcza, że część pacjentów z HFpEF prezentuje prawidłowe wartości hemodynamiczne w czasie spoczynku. Tak więc homeostaza płynów to tylko jeden z elementów odgrywających rolę w dekompensacji niewydolności serca. Coraz częściej akcentuje się znaczenie redystrybucji płynu w organizmie (przesunięć pomiędzy poszczególnymi kompartmentami). Badania pokazują, iż połowa pacjentów zdekompensowanych miała niewielki lub brak przyrostu masy ciała poprzedzających hospitalizację z powodu ostrej niewydolności serca. Złuszczza pacjenci z HFpEF mają tendencję do gwałtownych wzrostów ciśnień wewnątrzsercowych, bez znaczącego przyrostu masy ciała i cech przewodnienia (23-26). Jedną z postulowanych istotnych składowych patofizjologii HFpEF jest nadreaktywność współczulnego układu nerwowego (sympathetic nervous system - SNS), która prowadzi do przesunięć płynów między poszczególnymi kompartmentami. Gwałtowna stymulacja odpowiada za redystrybucję dużych objętości płynów z przestrzeni pozanaczyniowej (z narządów miękkich) do przestrzeni wewnątrznaczyniowej. Prowadzi to do obciążenia objętościowego zarówno krążenia żylnego jak i tętniczego. W efekcie obserwuje się zwiększenie ośrodkowego ciśnienia żylnego, ciśnienia płucnego oraz ciśnienia w prawym i lewym sercu, co w konsekwencji powoduje zmniejszenie tolerancji wysiłku fizycznego i prowadzi do zastoju w krążeniu płucnym, dysfunkcji rozkurczowej lewej komory, narastania oporności na diuretyki.

Niewydolność serca z zachowaną funkcją skurczową lewej komory to obecnie istotne wyzwanie kliniczne. Częstość występowania systematycznie rośnie i niesie ze sobą negatywne skutki zdrowotne dla pacjentów oraz wiąże się z istotnymi wyzwaniami ekonomicznymi dla systemu. Podstawowym objawem jest obniżona tolerancja wysiłku, która w przypadku zaostrzenia wymaga leczenia w warunkach szpitalnych. W przeciwieństwie do niewydolności serca z obniżoną funkcją skurczową lewej komory mechanizmy prowadzące do wystąpienia objawów w przebiegu HFpEF nie są do końca poznane. Zgodnie z danymi z piśmiennictwa jednym z nich jest wzrost ciśnienia napełniania lewej komory zwłaszcza w odpowiedzi na wysiłek fizyczny. Nie dysponujemy obecnie skutecznymi metodami modyfikacji tego patomechanizmu. Postuluje się, że jedną z przyczyn jest nadreaktywność współczulnego układu nerwowego, która prowadzi do przesunięć płynów pomiędzy różnymi obszarami. Tym samym działania związane z modyfikacją aktywności układu współczulnego mogą przełożyć się na redukcję objawów u pacjentów z HFpEF. W związku z powyższym, temat podjęty przez Doktoranta ma duże znaczenie kliniczne i może wpłynąć na dalsze badania w tym obszarze.

OCENA FORMALNA

Praca doktorska ma postać 60-stronicowej monografii, włączając w to streszczenie w języku polskim i angielskim oraz bibliografię. Praca została podzielona na dziewięć rozdziałów i ma typowy układ dla oryginalnych prac badawczych z podziałem na wprowadzenie, cele, metodykę i podsumowanie wyników oraz wnioski. Temat rozprawy nie powinien zawierać skrótu – HFpEF.

Rozprawa została oparta o cykl dwóch spójnych tematycznie prac oryginalnych, które zostały opublikowane w czasopismach o wysokim współczynniku oddziaływania:

1. 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 P. Surgical ablation of the right greater splanchnic nerve for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction: first-in-human clinical trial. Eur J Heart Fail. 2021 Jul;23(7):1134-1143. doi: 10.1002/ejhf.2209. Epub 2021 Jul 16. PMID: 33932262.
2. Gajewski P, Fudim M, Kittipibul V, Engelman ZJ, Biegus J, Zymliński R, Ponikowski P. Early Hemodynamic Changes following Surgical Ablation of the Right Greater Splanchnic Nerve for the Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. J Clin Med. 2022 Feb 18;11(4):1063. doi: 10.3390/jcm11041063. PMID: 35207336; PMCID: PMC8878100.

Łączny IF dla prac włączonych do cyklu wynosi 23,138 a punktacja MNiSW wynosi 340 punktów.

Doktorant zebrał pełne, wartościowe i aktualne piśmiennictwo – łącznie 54 pozycje. Większość pozycji piśmiennictwa cytowanych przez Doktoranta zostało opublikowanych w czasopismach anglojęzycznych o wysokim wskaźniku oddziaływania. O znaczeniu i aktualności tematu podjętego przez Doktoranta wskazuje fakt, że wiele pozycji piśmiennictwa pochodzi z ostatnich pięciu lat.

WSTĘP

Zawiera 2 strony, na których Doktorant w sposób syntetyczny opisuje przesłanki patofizjologiczne oraz obecny stan wiedzy dotyczący mechanizmów dekomensacji związanych z nadreaktywnością współczulnego układu nerwowego u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną funkcją skurczową lewej komory. Wstęp w sposób logiczny prowadzi do przedłożenia założeń i celów badania. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę nowatorskie aspekty badanej metody zasadne byłoby opisanie nieco szerzej samej koncepcji ablacji nerwu trzewnego, w tym wyzwań okołozabiegowych, potencjalnych powikłań oraz spodziewanych efektów terapeutycznych.

ZAŁOŻENIE I CELE PRACY

Głównym założeniem przedstawionych badań była analiza mechanizmów odpowiedzialnych za nietolerancję wysiłku fizycznego u chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutowa lewej komory (HFpEF). Weryfikacją tej hipotezy jest założenie, że inhibicja sympatycznego układu nerwowego poprzez selektywną ablację prawego nerwu trzewnego większego (grater splanchnic nerve - GSN) u pacjentów z HFpEF doprowadza do zahamowania przesunięć płynów między naczyniami krwionośnymi układu trzewnego a krążeniem centralnym co wpływa na zmniejszenie ciśnienia napełniania lewej komory w trakcie wysiłku fizycznego.

W ramach analizy założono 3 cele szczegółowe:

- ocena bezpieczeństwa i tolerancji ablacji nerwu trzewnego większego (GSN) określane jako okołozabiegowe i trwające do 3 miesięcy po zabiegu poważne działania niepożądane ze strony układu sercowo - naczyniowego lub przewodu pokarmowego,
- ocena skuteczności klinicznej ablacji nerwu trzewnego większego (GSN) określana jako zmniejszenie ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej (pulmonary capillary wedge pressure – PCWP) w spoczynku i w trakcie wysiłku fizycznego w porównaniu do wartości początkowej oraz poprawa jakości życia (ocenianej za pomocą kwestionariusz MLWHFQ i klasy NYHA).
- wczesna ocena skuteczności klinicznej ablacji nerwu trzewnego większego (GSN) określana jako zmniejszenie centralnego ciśnienia żylnego (central venous pressure - CVP), ciśnienia w tętnicy płucnej (pulmonary artery pressure - PAP) oraz ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej (pulmonary capillary wedge pressure – PCWP) w spoczynku i w trakcie wysiłku fizycznego 24 godziny po zabiegu.

Uważam, że hipotezy badawcze oraz cele pracy są poprawnie sformułowane. Z uwagi na relatywnie niewielką liczbę opublikowanych badań w tym zakresie praca Doktoranta stanowi istotne uzupełnienie aktualnego stanu wiedzy. Uzyskane wyniki mogą być podstawą do zaprojektowania badania randomizowanego w tym obszarze a tym samym, w przyszłości, wpłynąć na praktykę kliniczną w populacji pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną funkcją skurczowa lewej komory.

MATERIAŁ I METODY

Rozdział ten obejmuje 1 stronę i opisuje jedynie podstawowe elementy przeprowadzonych badań. Brakuje numery zgody komisji bioetycznej (na stronie 43 jest dostępny skan takiej zgody). Biorąc pod uwagę nowatorskie aspekty badanej metody, złożoną koncepcję jej działania oraz trudną klinicznie populację pacjentów zasadnym byłoby nieco szersze opisanie metod badania oraz materiału badawczego włączając w to kryteria włączenia i wyłączenia z badania oraz krótki opis stosowanych protokołów w badaniach diagnostycznych (badanie echokardiograficzne, cewnikowanie prawego serca, w tym ocena wysiłkowa). Dodatkowo brak opisu stosowanych metod statystycznych. Powyższe zostało opisane w pracach oryginalnych wchodzących w skład rozprawy, niemniej jednak powinno również znajdować się w rozdziale „Metody badania”.

Do pierwszej pracy włączono 10 pacjentów na podstawie protokołu opisanego w załączonej pracy. W badaniu wykazano, że wzrost ciśnienia napełniania lewej komory występuje w wielu przypadkach przy braku przyrostu masy ciała czy towarzyszących cechach przewodnienia, co sugeruje komplementarny udział redystrybucji objętości w mechanizmie nietolerancji wysiłku fizycznego czy dekompensacji układu krążenia. Proponowana koncepcja podkreśla rolę przesunięć płynów pomiędzy poszczególnymi kompartmentami, szczególnie naczyniowym łóżyskiem trzewnym, który jest wysoce podatny i zawiera około 30% objętości krwi wewnątrznaczyniowej organizmu, jako możliwej przyczyny wzrostu ciśnienia napełniania lewej komory. Biorąc pod uwagę funkcję modulującą pojemność naczyń trzewnych, nerwy trzewne są integralną częścią regulującą dystrybucję objętości wewnątrznaczyniowej.

Na podstawie wykonanych badań, udowodniono, że kontrolowana inhibicja współczulnego układu nerwowego poprzez stałą ablację prawego nerwu trzewnego większego (GSN) wpływa korzystnie na profil hemodynamiczny pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (HFpEF). Po 3 miesiącach od ablacji GSN pacjenci wykazywali zmniejszenie ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej (PCWP) w czasie wysiłku w porównaniu do wartości wyjściowych. W badanej grupie, 12 miesięcy po zabiegu odnotowano poprawę jakości życia ocenianą za pomocą kwestionariusza Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire oraz klasy NYHA. Mając na uwadze brak istotnych zdarzeń niepożądanych ze strony układu sercowo - naczyniowego oraz przewodu pokarmowego oceniono stałą ablację prawego nerwu trzewnego większego jako bezpieczną i dobrze tolerowaną.

Przeprowadzona analiza wskazuje na korzystne działanie ablacji nerwu trzewnego większego na profil hemodynamiczny pacjentów z HFpEF przy jednoczesnym braku istotnych zdarzeń niepożądanych. Powyższe może stanowić podstawę dla badania randomizowanego w tym obszarze.

Drugą pracą oryginalną wchodząca w skład cyklu jest retrospektywna analiza parametrów cewnikowania prawego serca po wysiłku fizycznym u pacjentów przed i po ablacji nerwu trzewnego większego. W ramach pracy wykazano, że u pacjentów z HFpEF zmniejszenie ciśnień napełniania lewej komory podczas wysiłku występuje już po 24 godzinach od trwałej ablacji prawego GSN.

Wyniki analizy w sposób jednoznaczny wskazują na związek ablacji prawego GSN z ciśnieniem napełniania lewej komory w czasie wysiłku. Liczebność grupy oraz charakter analizy wskazują jedynie kierunki dalszych badań, niemniej jednak pozwalają sądzić, że modyfikacja aktywności układu współczulnego może przekładać się na poprawę hemodynamiki u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną funkcją skurczową lewej komory.

WYNIKI

W rozprawie nie ma osobnego rozdziału opisującego wyniki. Są one oczywiście zawarte w pracach włączonych do cyklu. Dodatkowo, na stronie 32 znajduje się krótkie podsumowanie prac wchodzących w skład rozprawy. Biorąc pod uwagę założone cele, zwłaszcza szczegółowe zasadnym byłby krótki opis wyników w tym kontekście.

DYSKUSJA

Rozprawa nie zawiera osobnego rozdziału pod tytułem dyskusja. Wyniki zostały wyczerpująco przedyskutowane w poszczególnych pracach cyklu. Dodatkowo, na stronie 32 znajduje się krótkie podsumowanie. Biorąc pod uwagę charakter analizy, zasadnym byłoby zawarcie w tym rozdziale implikacji klinicznych oraz przyszłych kierunków badawczych wynikających z przeprowadzonego badania.

WNIOSKI

W rozprawie brak rozdziału „Wnioski”. Podsumowanie uzyskanych wyników znajduje się na stronie 32 w rozdziale „Podsumowanie i wnioski”. Niemniej jednak, zasadnym byłoby umieszczenie w tym rozdziale szczegółowych wniosków odpowiadających na postawione cele. Powyższe wynika z analiz zawartych w pracach oryginalnych (cel szczegółowy pierwszy i drugi – praca pierwsza, cel trzeci – praca druga, cel główny – obie prace), ale nie znajduje się w samej rozprawie doktorskiej.

UWAGI I KOMENTARZE

W odniesieniu do ewentualnych ograniczeń rozprawy oraz moich uwag pragnę zauważyć, że analizowana rozprawa doktorska nie ma istotnych ani merytorycznych wad. Prace wchodzące w skład cyklu zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach o wysokim wskaźniku oddziaływania i nie wymagają komentarza.

Przedstawione powyżej uwagi po części wynikają z ciekawości naukowej recenzenta, a ponadto mają w większości mają charakter techniczny, związany głównie z organizacją tekstu rozprawy. Nie mają wpływu na wysoką ocenę merytoryczną dysertacji.

UWAGI KOŃCOWE

Stwierdzam, że oceniana rozprawa doktorska lek. Piotra Gajewskiego pt „Ocena odpowiedzi hemodynamicznej na wysiłek fizyczny u chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (HFpEF) – implikacje patofizjologiczne i terapeutyczne” spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz 595, z późn. zm.).

Podsumowując, uważam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Piotra Gajewskiego jest pracą wartościową pod względem naukowym, dobrze przygotowaną warsztatowo i wnosi elementy poznawcze związane z rolą nerwu trzewnego w populacji pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną funkcją skurczową lewej komory.

Dlatego też wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Piotra Gajewskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, zważywszy na nowatorskie elementy poznawcze zawarte w recenzowanej dysertacji, a także potencjalne znaczenie praktyczne uzyskanych wyników zgłaszam wniosek o wyróżnienie pracy doktorskiej.

8198485

Dr hab. n. med.
Michał Hawranek
Specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG



