



**NARODOWY INSTYTUT KARDIOLOGII**  
Stefana kardynała Wyszyńskiego  
PAŃSTWOWY INSTYTUT BADAWCZY

ul. Alpejska 42  
04-628 Warszawa (Anin)  
[www.ikard.pl](http://www.ikard.pl)

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
BIURO RADY DYSCYPLINY  
NAUKI MEDYCZNE

typł.  
dnia 22-03-2024

dz. BN-BM/ 533

**Klinika Niewydolności Serca i Transplantologii**

**Oddział Mechanicznego Wspomagania i Transplantacji Serca**

VIDI'

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE  
Przewodniczący

prof. dr hab. Agnieszka Hałóń

Warszawa 13/03/2024

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza Marcina Drozda pt.: 'Wpływ dożylniej suplementacji karboksymaltozy żelazowej na funkcjonowanie i metabolizm mięśni szkieletowych u mężczyzn z niedoborem żelaza i niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory'.

Niewydolność mięśnia sercowego (HF) to schorzenie bardzo rozpowszechnione, stanowiące praktycznie ostatnią fazę większości chorób serca. Szacunkowo dotyka ona ponad 64 miliony osób na całym świecie, stąd też w 1997 r. HF uznana została za nową epidemię. Z drugiej zaś strony coraz skuteczniejsze leczenie chorób ją wywołujących (choroba niedokrwienności serca, wady zastawkowe i inne) jak i samej HF poprawia rokowanie w tej grupie chorych. Coraz lepsze wyniki większości terapii medycznych, w tym chorób kardiologicznych prowadzą do wydłużenia życia całej populacji, jak również wzrostu liczebności populacji z HF. Z drugiej zaś strony powszechność występowania czynników ryzyka takich jak nadciśnienie, otyłość, cukrzyca typu II czy niezdrowy styl życia, pomimo wspomnianego powyżej znaczącego postępu w strategiach terapeutycznych, przyczynia się do wzrostu rozpowszechnienia chorób prowadzących do HF. Tak więc HF to obecnie znaczący problem kliniczny, którego rozpowszechnienie będzie narastało w najbliższych latach.

Niewydolność serca to schorzenie z reguły pierwotnie dotyczące samego serca, które uruchamia mechanizmy kompensacyjne zarówno hemodynamiczne jak i neurohormonalne, które z czasem stają się niewystarczające. Prowadzi to do przebudowy mięśnia sercowego pogłębienia dysfunkcji rozkurczowej jak i skurczowej, zmniejszenia pojemności minutowej serca i zastojów / redystrybucji płynów w układzie żylnym. Dalsza intensyfikacja aktywacji neurohormonalnej, prozapalnej etc. prowadzącej do stopniowej dekompensacji czynnościowej oraz powstania licznych zaburzeń ogólnoustrojowych. W leczeniu HF stosuje się różne skuteczne techniki, jednak podstawą jest leczenie farmakologiczne złożone z ARNI (ang. Antagonist Angiotensin Receptor-Nephrilisin Inhibitor, ARNI), alternatywnie inhibitorów ACE (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACE-I), bądź blokerów receptora angiotensynowego (ang. Angiotensin Receptor Blocker, ARB), wraz z  $\beta$ -adrenolitykami, blokerami receptora dla aldosteronu (ang. Mineralocorticoid Receptor Antagonists, MRA) oraz inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (ang. Sodium Glucose co-Transporter 2 Inhibitor, SGLT-2I).

Oprócz samego uszkodzenia serca, bardzo istotną rolę odgrywają choroby towarzyszące, w tym niedobór żelaza (ID). Wiadomo że obecność ID w grupie chorych z HF wiąże się z gorszą jakością życia, większą częstością hospitalizacji jak również gorszym rokowaniem. Stąd też bardzo ważnym jest aktywne poszukiwanie obecności ID, bowiem jak wskazują liczne przeprowadzone badania, uzupełnienie ID przez dożylną suplementację preparatami żelaza istotnie zmniejsza nasilenie objawów, poprawia jakość życia pacjentów oraz wydolność fizyczną jak i obniża ryzyko hospitalizacji. Powyższe wyniki, spowodowały że w zaleceniach ESC (kolejne stopniowe modyfikacje, począwszy od 2016 roku) znajduje się zapis wskazujący na konieczność diagnostyki w kierunku ID oraz dożylniej suplementacji żelaza w grupie chorych z HF i EF < 50% w celu poprawy wydolności fizycznej, zmniejszenia objawów HF i poprawy jakości życia.

Jak więc widać problem ID w HF jest tematem wielu publikacji i prac badawczych. W ten krajobraz doskonale wpisuje się przedłożona do recenzji rozprawa doktorska lekarza Marcina Drozda. Prezentowana praca wnosi nowe dane kliniczne pozwalające na poznanie głębsze patofizjologii i powiązanie problemu ID w HF, suplementacji dożylniej żelazem z zaburzeniami funkcji mięśni szkieletowych.

Przedstawiona dysertacja składa się z 2 opublikowanych prac o łącznym IF 4,874. Pierwsza z prac to praca poglądowa pt.: „Iron deficiency in heart failure: a 2020 update”

opublikowana w Kardiologii Polskiej w 2019. W powyższej pracy autor podsumował aktualne dane dotyczące ID w grupie chorych z HF wraz z zarysem prowadzonych w tym okresie badań opartych o suplementację dożylną żelaza.

Druga z prac to praca oryginalna „Intravenous iron supplementation improves energy metabolism of exercising skeletal muscles without effect on either oxidative stress or inflammation in male patients with heart failure with reduced ejection fraction”, opublikowana w Cardiology Journal w 2023 roku. To randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie jedno-ośrodkowe kontrolowane placebo, której wyniki w sposób mechanistyczny oceniają zmiany metabolizmu energetycznego mięśni szkieletowych w grupie chorych z HF. Grupę badaną stanowili mężczyźni z HF z obniżoną frakcją wyrzutową i ID, u których podano dożylnie karboksymaltozę żelazową (FCM) bądź placebo. Dożylne uzupełnienie żelaza istotnie zwiększyło poziom żelaza ogólnoustrojowego, którego rewelatorem był wzrost poziomu ferrytyny wraz ze wzrostem poziomu saturacji transerryny (TSAT). Zmian tych nie zaobserwowano w grupie otrzymującej placebo. Jednocześnie dożylna suplementacja z użyciem FCM wpłynęła na poprawę metabolizmu energetycznego mięśni szkieletowych. W grupie uzupełniono ID podając FCM, zaobserwowano znamiennej statystycznie redukcje produkcji mleczanów przez mięśnie szkieletowe, co najprawdopodobniej wiąże się z poprawą metabolizmu energetycznego mięśnia i ograniczeniem udziału reakcji beztlenowych w trakcie produkcji ATP.

Oba artykuły połączone są wspólny wprowadzeniem w którym autor dyskutuje szeroko problem HF i towarzyszącego ID. W sposób jasny i przejrzysty zarysowane są cele, materiał i metodyka pracy. Otrzymane wyniki poddane są wszechstronnej analizie. Podsumowanie i wnioski odpowiadają na postawione pytania, zgodnie z wcześniej przedstawionymi założeniami. Podsumowanie uzyskanych przez Autora wyników przeprowadzone zostało w sposób wskazujący na dobrą znajomość problemu. Autor prezentuje najnowsze doniesienia (zarówno publikacje międzynarodowe, jak i również z piśmiennictwa polskiego) z zakresu tematu pracy, a w ich świetle komentuje i polemizując przedstawia wnioski z własnych badań.

Dysertacja doktorska lekarza Marcina Drozda przedstawiona jest w sposób czytelny na 68 stronach, z wykorzystaniem bogatego najbardziej aktualnego piśmiennictwa – łącznie 58 pozycji.

Większość wątpliwości nasuwających się w trakcie recenzji pracy, zostało dostrzeżone przez Autora. Są one przedstawione i skomentowane w rozdziale Ograniczenia i mocne strony pracy. To bardzo ważne i cenne by dostrzegać ograniczenia prowadzonych prac, można w przyszłości starać się ich unikać, co niewątpliwie wzbogaca warsztat badawczy.

Pomimo przedstawienia ograniczeń, pozwolę sobie przedstawić kilka drobnych uwag dotyczących pracy: „Intravenous iron supplementation improves energy metabolism of exercising skeletal muscles without effect on either oxidative stress or inflammation in male patients with heart failure with reduced ejection fraction”. Do badania włączono 2 grupy pacjentów placebo vs FCM (Tabela 1). Brak jest jednak porównania statystycznego obu grup. Choć liczbowo wydają się zbliżone, to wydaje się że najprawdopodobniej różnią się znamienne choćby pod względem obecności ICD/CTR-D. Druga z wątpliwości nasuwa się po analizie Tabeli 2. Tu również nie przeprowadzono porównania pomiędzy grupami, wyjściowo badanych parametrów, a pewne różnice mogą być zaobserwowane choćby w poziomie TNF-alfa (placebo vs FCM – 0,50 vs 7,05 pg/ml). Powyższe uwagi nie wpływają na całościową ocenę dysertacji.

Również wydaje się ważne przedstawienie dorobku naukowego doktoranta. To 16 publikacji w czasopismach z IF (łącznie IF 79,074), 3 publikacje w czasopismach bez IF, 4 rozdziały w monografiach oraz 44 abstrakty zjazdowe. To imponujący dorobek.

W podsumowaniu, otrzymaną do recenzji pracę oceniam wysoko. Autor podjął się pracy nad ciekawym problemem badawczym jakim jest ID w HF. Wyniki przeprowadzonych badań mają znaczenie zarówno poznawcze jak i praktyczne. Sformułowane wnioski są odpowiedzią na wiele pytań stawianych w założeniach pracy na które dotychczas nie było jasnej odpowiedzi. Praca napisana jest starannie, świadczy o wysokim poziomie wiedzy teoretycznej w zakresie nauk medycznych oraz udowadnia umiejętności w zakresie samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, przez co 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 późniejszymi zmianami).

Z wyrazami szacunku,



Przemysław Leszek