

Prof. dr hab. n. med. Beata Średniawa
Katedra i Klinika Kardiologii i Elektroterapii
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 41-800 Zabrze

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	24-06-2024
L. dz. RN/BM/	105/2024
Zabrze, 19 czerwca 2024	

Uniwersytet Medyczny
we Wrocławiu



RPW/11264/2024 P
Data:2024-06-24

WLDI

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
Przewodniczący

prof. dr hab. Agnieszka Haloń

RECENZJA

**rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarz *Anny Langner-Hetmańczuk*
*„Wpływ nitrogliceryny na chemowrażliwość obwodową u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory”***

Niewydolność serca, pomimo postępów w terapii, nadal obciążona jest wysoką, bo 50% śmiertelnością w obserwacji 5-letniej. Jest także jedną z najczęstszych przyczyn hospitalizacji. Niewydolności serca towarzyszy nadmierna aktywacja współczulna, która prowadzi do progresji choroby i pogarsza rokowanie. Aktualnie poszukuje się możliwości metod modyfikacji patomechanizmów niewydolności serca w celu wprowadzenia kolejnych nowoczesnych metod terapii. Przedstawiona mi do recenzji rozprawa lekarz *Anny Langner-Hetmańczuk* wpisuje się w ten współczesny nurt badawczy. Tematyka pracy dotyczy wpływu nitrogliceryny na chemowrażliwość obwodową u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory. Autorka przeanalizowała dane z literatury dotyczące stosowania donorów tlenu azotu w leczeniu ostrej i przewlekłej niewydolności serca w postaci wlewów dożylnych nitrogliceryny lub doustnego diazotanu izosorbidu, jednak, jak stwierdziła, ich wpływ na odpowiedź mediowaną przez chemoreceptory obwodowe w tych grupach chorych pozostaje nieznaną. Podjęta więc tematyka oryginalnej pracy badawczej jest nowatorska.

Hipotezą badawczą pracy było, że wysoka chemowrażliwość obwodowa u pacjentów z niewydolnością serca może być obniżana poprzez egzogenną podaż donorów tlenu azotu, np. nitroglicerynę we wlewie. Taki efekt wykazano w modelu doświadczalnym oraz u osób zdrowych w starszym wieku z obniżoną aktywnością syntazy tlenu azotu.

Projekt badania uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu.

Głównym celem badawczym pracy była ocena wpływu dożyłnej suplementacji tlenu azotu w postaci wlewu nitrogliceryny w małej dawce, na odpowiedź wentylacyjną (chemowrażliwość obwodową) i hemodynamiczną na hipoksję u chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory. Ponadto przeanalizowano wpływ dożyłnej podaży nitrogliceryny na zmienność rytmu serca i odpowiedź z baroreceptorów tętniczych w tej grupie chorych. Hipoteza i cele badawcze zostały sformułowane prawidłowo.

Na podstawie kryteriów włączenia i wyłączenia do badania zakwalifikowano planowo hospitalizowanych 15 mężczyzn z rozpoznaną niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca. Do badania byli włączani tylko mężczyźni, gdyż, jak wyjaśniła Autorka, doniesienia naukowe potwierdzają wpływ hormonów płciowych u kobiet na parametry odpowiedzi wentylacyjnej na hipoksję. U każdego pacjenta dwukrotnie wykonano badanie ostrej odpowiedzi z chemoreceptorów obwodowych metodą przejściowej hipoksji w trakcie wlewu soli fizjologicznej jako placebo i nitrogliceryny. Badanie polegało na stymulacji kłębków szyjnych poprzez przejściowe obniżenie ciśnienia parcjalnego tlenu. Szczegółowy schemat przeprowadzenia badania opisano w rozdziale metody badań. Oceniono: odpowiedź wentylacyjną na hipoksję, odpowiedź ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, parametry zmienności rytmu serca i barowrażliwości podczas hipoksji. Autorka prawidłowo zaplanowała i przeprowadziła badanie z właściwie dobranymi metodami badawczymi.

Wyniki przeprowadzonego badania wykazały istotną redukcję chemowrażliwości obwodowej podczas dożyłnej podaży nitrogliceryny w badanej grupie mężczyzn z niewydolnością serca i upośledzoną frakcją wyrzutową. Spadek był tym większy, im wyższa była spoczynkowa wentylacja minutowa, a także im niższa była zmienność rytmu serca, wyrażona wskaźnikiem SDNN. Uśredniona zmiana chemowrażliwości obwodowej wypadła korzystnie w przypadku podawania nitrogliceryny w odniesieniu do podaży placebo. Stwierdzono także redukcję odpowiedzi ciśnienia rozkurczowego i trend w kierunku ograniczenia odpowiedzi z baroreceptorów tętniczych na hipoksję w trakcie wlewu nitrogliceryny.

Autorka przedstawiła charakterystykę badanej grupy pod względem danych demograficznych, klinicznych i stosowanej farmakoterapii, z uwzględnieniem wszystkich obecnie zalecanych grup lekowych w terapii niewydolności serca.

Główny wynik przeprowadzonych badań wskazał na możliwość nieinwazyjnego zmniejszenia chemowrażliwości obwodowej przy użyciu wlewu z nitrogliceryny, co daje szansę na zmniejszenie stymulacji współczulnej, niekorzystnej w sercu niewydolnym. Siła

tego efektu rośnie wraz z wyjściową wartością tego parametru. Odwracalne hamowanie odpowiedzi z kłębków szyjnych z zastosowaniem nitrogliceryny może być alternatywą dla trwałej ich destrukcji. Istotnym jest też wyłonienie grupy pacjentów, którzy odniosą korzyść z ewentualnego chirurgicznego usunięcia kłębków szyjnych. W grupie chorych z niewydolnością serca, w której wykazano takie działanie nitrogliceryny we wlewie dożylnym, uzasadnione jest rozważenie przewlekłego stosowania preparatów doustnych będącymi donorami tlenu azotu. Uzyskane wyniki badań, jeśli byłyby wprowadzone do codziennej praktyki klinicznej, mogą prowadzić do redukcji objawów niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca. Uzyskane wyniki mają nie tylko wartość naukową, ale też istotne znaczenie kliniczne.

W dyskusji Autorka omówiła dobór grupy badanej, w tym odniosła się do przeprowadzenia badania wyłącznie w grupie mężczyzn. Miało to na celu wyeliminowanie wpływu płci na wyniki. Podkreśliła, że badanie zostało przeprowadzone w grupie pacjentów z wysokimi wartościami parametrów potwierdzających zaawansowanie niewydolności serca. Uzyskane wyniki odniosła do przeprowadzonych i opublikowanych na modelach zwierzęcych, wykazując ich zbieżność. Przytoczyła aktualne wytyczne dotyczące postępowania w ostrej i przewlekłej niewydolności serca, w których nitrogliceryna zalecana jest w fazie ostrej. Wyniki badań Autorki wykazują, że stosowanie nitrogliceryny i innych donorów tlenu azotu mogą być także przydatne w postaci przewlekłej tej choroby.

Autorka na podstawie wyników prawidłowo sformułowała cztery wnioski, stwierdzając, że dożylna podaż nitrogliceryny u mężczyzn z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory zmniejsza chemowrażliwość obwodową wyrażoną jako odpowiedź wentylacyjną na hipoksję, zmniejsza odpowiedź hemodynamiczną ciśnienia rozkurczowego, nie wpływa na zmienność rytmu serca i odpowiedź z baroreceptorów tętnicznych. Wysoka chemowrażliwość obwodowa i obniżona zmienność rytmu zatokowego są predyktorami wielkości wpływu nitrogliceryny na redukcję odpowiedzi wentylacyjnej na hipoksję.

Potwierdzenie waloru praktycznego pracy, jak Autorka zaznacza w podsumowaniu, wymaga dalszych badań zastosowanej interwencji terapeutycznej w przewlekłej niewydolności serca, w aspekcie oceny skutków odległych, wpływu na rokowanie i jakość życia. W celu implementacji tych wyników do warunków klinicznych i w populacji ogólnej, istotnym jednak byłoby przeprowadzenie podobnych badań w grupie kobiet.

Piśmiennictwo liczy 181 trafnie dobranych i odpowiednio cytowanych pozycji, obejmujących w sposób wyczerpujący literaturę światową i krajową związaną z tematyką pracy.

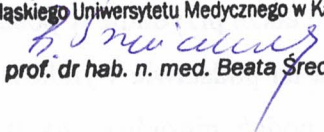
Praca zredagowana jest poprawnie, ma typowy układ dla rozprawy doktorskiej. Liczy 86 stron, składa się z 9. rozdziałów, zawiera wykaz skrótów, opisanych w języku angielskim i polskim, streszczenia w języku polskim i angielskim, 15. tabel i 8. rycin (dwie ryciny o numerze 6, jednak z prawidłowym odniesieniem w tekście), stanowiących ważne uzupełnienie wyników.

Podsumowanie:

Pracę oceniam pozytywnie. 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.).

W związku z powyższym zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z wnioskiem o dopuszczenie lekarz Anny Langner-Hetmańczuk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Katedra i Klinika Kardiologii i Elektroterapii
Wydziału Nauk Medycznych w Zabrze
41-800 Zabrze, ul. M. Curie-Skłodowskiej 9
tel.: 32 271 34 14; e-mail: karzab@sum.edu.pl

Profesor Badawczo-Dydaktyczny
Katedry i Kliniki Kardiologii i Elektroterapii
Wydziału Nauk Medycznych w Zabrze
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

prof. dr hab. n. med. Beata Średniawa