

dr hab. med. Marek Grygier
I Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Poznań, 11 grudnia 2019

Recenzja pracy na stopień doktora nauk medycznych
lek. med. Anety Nowak

**„Funkcja nerek i zmienność parametrów
hemodynamicznych u chorych ze skurczową niewydolnością serca”**

zrealizowanej w
Katedrze i Klinice Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

pod kierunkiem
Promotora: prof. dr hab. Przemysława Guzika

 1

Z wielkim zainteresowaniem zapoznałem się z pracą doktorską lek. med. Anety Nowak zatytułowaną „Funkcja nerek i zmienność parametrów hemodynamicznych u chorych ze skurczową niewydolnością serca”. Praca dotyczy bardzo ważnego, ale i trudnego z punktu widzenia diagnostycznego jak i terapeutycznego zagadnienia, jakim jest współwystępowanie u chorych z niewydolnością serca zaburzeń funkcji nerek. Autorka podjęła się także bardzo interesującej próby oceny wpływu zmienności wybranych parametrów hemodynamicznych na funkcję nerek w tej właśnie grupie pacjentów.

Niewydolność serca (HF) to zespół określonych objawów podmiotowych, którym towarzyszą odchylenia w badaniu przedmiotowym. Przyczyny HF to zaburzenia w budowie i/lub czynności serca, które powodują zmniejszony rzut serca i/lub zwiększone ciśnienia napełniania lewej komory w spoczynku lub w trakcie wysiłku. Etiologia HF jest bardzo zróżnicowana i obejmuje trzy podstawowe grupy przyczyn: 1). choroby samego mięśnia sercowego (a wśród nich głównie chorobę niedokrwienną serca); 2). zaburzenia obciążenia wstępnego i następczego (nadciśnienie tętnicze, choroby zastawek, osierdzia i wsierdzia ale także zespoły wysokiego rzutu i przewodnienie (np. w niewydolności nerek)); 3). zaburzenia rytmu (tachy i bradyarytmie). W oparciu o wyniki ostatnich publikacji można stwierdzić, iż HF występuje u około 1-2% dorosłych pacjentów, ale w grupie chorych po 70 roku życia odsetek takich chorych to już ponad 10%. Tą grupę chorych cechuje wysoka chorobowość, częste hospitalizacje z powodu zaostrzenia HF ale także wysoka śmiertelność. Większość zgonów ma charakter sercowo-naczyniowy, a najczęstszą przyczyną jest nagła śmierć sercowa (SCD) i zgony w przebiegu zaostrzeń HF.

Postępowanie kliniczne opiera się na działaniu nefarmakologicznym, farmakologicznym i zabiegowym. W farmakoterapii stosuje się przede wszystkim leki dla których wykazano, iż zmniejszają śmiertelność i poprawiają rokowanie chorego (B-blokery, ACEI/ARB, antagoniści receptora mineralokortykoidowego, inhibitor neprylizyny czy iwabradynę) oraz ewentualnie takie które zmniejszają tylko objawy (diuretyki czy digoksyna). Współczesna terapia chorych z HF to także procedury inwazyjne poczynając od rewaskularyzacji (zabiegi PCI, często wieloetapowe, czy rewaskularyzacja chirurgiczna), poprzez urządzenia wszczepialne (ICD, CRT-D, CRT-P) ale także metody stosowane w schyłkowej HF, takie jak terapia z zastosowaniem mechanicznego wspomaganie krążenia czy przeszczepianie serca. Wszystkie te metody służą poprawie jakości ale przede wszystkim długości życia pacjentów.

Choroby współistniejące mają bardzo duże znaczenie w HF, ponieważ wpływają na stan ogólny chorego, ograniczają możliwości terapii i mogą przyczyniać się do progresji

choroby. Niewydolności serca często towarzyszy przewlekła niewydolność nerek. Wykazano, że obniżony GFR jest niezależnym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych zarówno u chorych z obniżoną, jak i zachowaną LVEF. Niewydolność serca i przewlekła choroba nerek często ze sobą współistnieją, co może być związane z obecnością podobnych czynników ryzyka oraz podobnych mechanizmów patofizjologicznych. Aby podkreślić występowanie zaburzeń funkcjonowania serca i nerek oraz wzajemne oddziaływanie patologii jednego organu na drugi wprowadzono w 1992 roku termin „zespół sercowo-nerkowy” (CRS), którego podział zaproponowany przez Ronco w 2008 roku a następnie zaaprobowany przez *Acute Dialysis Quality Initiative* w 2010 r. obowiązuje do dnia dzisiejszego.

Patomechanizm powstawania zespołów sercowo-nerkowych nie jest do końca poznany. U podstaw interakcji pomiędzy układem krążenia a nerkami leżą wspólne mechanizmy patofizjologiczne do których należy aktywacja układu RAA, dysfunkcja i uszkodzenie baroreceptorów, czy nadmierna aktywacja układu współczulnego. Początkowo mają one charakter obronny, jednak utrzymując się dłuższy czas doprowadzają do nieodwracalnych zmian narządowych. Perfuzja nerkowa może mieć charakter stały lub zmienny. Stała perfuzja nerek oznacza stabilny przepływ przez ten narząd. Natomiast w przypadku zmiennego przepływu krwi, wtórnego do zmian w parametrach hemodynamicznych, perfuzja tego narządu nie ma charakteru stałego, może zmieniać się w niewielkim zakresie lub bardzo gwałtownie, z każdym uderzeniem serca. W dostępnym piśmiennictwie, na co zwraca uwagę doktorantka, nie ma jednakże prac oceniających związek między zmiennością parametrów hemodynamicznych innych niż ciśnienie tętnicze a funkcją nerek w ogóle, w tym u chorych z HF.

Praca doktorska lek. med. Anety Nowak ma typowy układ ale nie jest zbyt obszerna. Składa się łącznie z 59 stron, zawiera 18 tabel oraz 107 pozycji piśmiennictwa (w większości z ostatnich lat). Cała praca jest napisana poprawnym językiem, z małą liczbą błędów stylistycznych czy istotnych uchybień edytorskich i świadczy o dokładności Autorki. Jako recenzentowi brakuje mi jednakże zamieszczonego na końcu spisu tabel, który znacznie ułatwiałby analizę rozprawy. Także ryciny, choćby pokazujące zasadę działania elektrycznej bioimpedancji klatki piersiowej czy wybrane dane dotyczące charakterystyki klinicznej badanej grupy chorych w formie graficznej podniosłyby walory pracy.

Pracę rozpoczyna wstęp (liczący łącznie 7 stron i 5 tabel), w którym doktorantka przedstawiła definicję, etiologię oraz objawy niewydolności serca. Autorka omówiła także klasyfikację czynnościową HF oraz opartą o pomiar EF a także, bardzo skrótowo, diagnostykę HF obejmującą badania laboratoryjne i dodatkowe – ta część rozprawy jest w

mojej ocenie zbyt enigmatyczna nie wskazując, które z poszczególnych badań mają zastosowanie w rutynowej praktyce klinicznej a które są wykorzystywane wyłącznie (czy prawie wyłącznie) w celach naukowych. Także podrozdział dotyczący postępowania klinicznego jest zbyt skrótowy i trudno recenzentowi zgodzić się z niektórymi sformułowaniami choćby tym, iż w terapii HF stosuje się „przede wszystkim diuretyki” – zastosowanie podziału na farmakoterapię „przedłużającą życie” oraz „zmniejszającą objawy” byłoby w mojej ocenie właściwsze. W procedurach inwazyjnych z chorych z HF brakuje mi także podkreślenia roli rewaskularyzacji (nie tylko metodą PCI ale też kardiochirurgiczną) ale też metod interwencyjnego leczenia choćby wad strukturalnych serca czy zastawkowych. Także IABP wydaje się współcześnie odgrywać już zdecydowanie mniejszą rolę. W dalszej części ciekawego wstępu doktorantka przedstawia klasyfikację zespołów sercowo-nerkowych oraz omawia patomechanizm ich powstawania zwracając uwagę, iż niewydolność serca i przewlekła choroba nerek często ze sobą współistnieją, co może być związane z obecnością podobnych czynników ryzyka oraz mechanizmów patofizjologicznych.

W dalszej części rozprawy doktorantka zauważa, iż w dostępnym piśmiennictwie nie ma prac oceniających związek między zmiennością parametrów hemodynamicznych innych niż ciśnienie tętnicze a funkcją nerek w tym u chorych z HF. Stawia, także tezy, iż istnieje związek między zmiennością hemodynamiczną a funkcją nerek a pacjenci z HF i większą zmiennością (bardziej niestabilni hemodynamicznie) mogą mieć gorszą funkcję nerek w porównaniu z chorymi z mniejszą zmiennością. Co więcej pacjenci z HF i największą zmiennością hemodynamiczną mają największe ryzyko wystąpienia klinicznie istotnego zaburzenia czynności nerek (niższy eGFR, wyższe stężenie kreatyniny oraz białkomocz).

Jednocześnie doktorantka określa 3 główne cele pracy:

1. Ocena zmienności hemodynamicznej parametrów takich jak wskaźnik rzutu serca (CI), wskaźnik objętości wyrzutowej (SI), wskaźnik obwodowego oporu naczyniowego (SVRI), częstości pracy serca (HR) oraz skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP) u optymalnie leczonych ambulatoryjnych chorych z HF i LVEF < 50%.
2. Ocena zależności funkcji nerek od zmienności hemodynamicznej u tych chorych.
3. Ocena ryzyka wystąpienia klinicznie istotnej dysfunkcji nerek definiowanej jako:
 - eGFR < 60 ml/min/1,73m²
 - stężenie kreatyniny w surowicy co najmniej 1,2 mg/dl
 - obecności białkomoczu u chorych z HF i LVEF < 50%.



Wydaje się, że postawiona przez doktorantkę hipoteza jest logiczna a wybrane cele szczegółowe pracy są właściwe, może z wyjątkiem drugiego, który w mojej ocenie jest zbyt ogólny.

Na kolejnych 3 stronach tekstu przedstawione zostały materiał i metodyka badania. Grupę badaną stanowiło 316 optymalnie leczonych ambulatoryjni chorych z HF i LVEF < 50% (jak oceniano optymalność leczenia ?) rekrutowanych do prospektywnego badania obserwacyjnego „*Predicting adverse clinical outcomes in patients with implanted defibrillating devices*” realizowanego ze środków programu TEAM Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej oraz Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego. Badanie otrzymało akceptację Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu (szkoda, iż taka zgoda nie została załączona do manuskryptu pracy co wydaje się być dość powszechną praktyką).

Wszyscy analizowani chorzy przebyli wcześniej zabieg implantacji urządzenia defibrylującego z lub bez funkcji resynchronizującej pracę komór (ICD lub CRT-D) w prewencji pierwotnej lub wtórnej. U chorych przeprowadzono badanie podmiotowe i przedmiotowe, panel analiz biochemicznych, pomiary ciśnień krwi w odstępach 5 minutowych w czasie 30-minutowego leżenia, badanie echokardiograficzne oraz elektryczną bioimpedancję klatki piersiowej - w oparciu o to badanie oznaczono poszczególne parametry hemodynamiczne: wskaźnik pojemności minutowej (CI), wskaźnik objętości wyrzutowej (SI), wskaźnik systemowego oporu naczyniowego (SVRI) oraz czynność serca (HR). Zmienność dla każdej ewolucji serca (*beat-to-beat*) oceniano dla CI, SI, SVRI i HR przy pomocy wskaźnika wariancji (CV - *coefficient of variation*). Również przy pomocy CV oceniano zmienność SBP, ale tylko dla 6 pomiarów wykonanych co 5 minut. Wszystkie parametry hemodynamiczne były mierzone dla każdego cyklu serca. Dla wszystkich wyliczano wartości średnie. Ponadto dla parametrów CI, SI, SVRI, HR i SBP zmierzono wartości SD, które wykorzystano do oceny wskaźnika wariancji CV wg wzoru: $CV = SD/\text{średnia}$.

Uzyskane wyniki zostały przedstawiono na 8 stronach tekstu wzbogaconych o 13 tabel. Badani mieli średnio 63 lata, w przeważającej części grupę badaną stanowili mężczyźni (84,8%). Interesującym jest fakt iż pomimo niskiej EF przebyty zawał mięśnia sercowego odnotowano tylko u 42% chorych. Ponad połowa badanych znajdowała się w II klasie NYHA (51,3%). Wszyscy pacjenci przebyli wcześniej zabieg implantacji kardiowertera-defibrylatora z lub bez funkcji resynchronizującej przy czym większość w profilaktyce pierwotnej (83,5%). W przedstawionych charakterystyce klinicznej grupy badanej (Tabela-7) brakuje mi informacji o rozległości zmian

niedokrwiennych, przebytej w przeszłości rewaskularyzacji (PCI vs CABG) oraz jej ewentualnej kompletności. Zwraca także uwagę, iż blisko 1/3 chorych miała niewydolność nerek ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) bądź białkomocz. Co więcej pacjenci z cukrzycą to aż 113 chorych badanej populacji (35.8%) natomiast jej leczenie farmakologiczne miało miejsce tylko u 76 (24.1%). Moją ciekawości budzi również fakt stosowania inne leków antyarytmicznych poza amiodaronem (jakich ?) aż u 68 chorych (21.5%) co w takiej grupie chorych z niską EF (średni EF 30.75%) wydaje się być dość kontrowersyjne a także (choć nie jest to tematem rozprawy) ilu chorych w badanej, sporej grupie chorych z ICD miało adekwatną (bądź nie) interwencję urządzenia przed włączeniem do obserwacji i czy odsetek ten był wyższy u chorych z niewydolnością nerek i/lub białkomoczem.

Uzyskane przez doktorantkę wyniki wskazują na istotny związek występujący u chorych z niewydolnością serca i $EF < 50\%$ między zmiennością parametrów hemodynamicznych, takich jak CI_{CV} , SI_{CV} i $SVRI_{CV}$, a wskaźnikami funkcji nerek ($eGFR$, stężenie kreatyniny i stężenie białka w moczu) - wraz ze wzrostem zmienności hemodynamicznej rosło stężenie kreatyniny i białka w moczu oraz spadała $eGFR$ niezależnie od wartości LVEF i średniego ciśnienia tętniczego. Ponadto chorzy z najwyższego tercyla CI_{CV} i $SVRI_{CV}$ mieli ponad dwukrotnie zwiększone ryzyko występowania podwyższonego stężenia kreatyniny, obniżonego klirensu kreatyniny oraz białkomoczu niż pozostali pacjenci. Doktorantka stwierdziła także, iż osoby z HF z trzeciego tercyla SI_{CV} miały wyższe ryzyko występowania białkomoczu. Opisane częstsze występowanie zaburzenia czynności nerek dla chorych z najwyższych tercylu CI_{CV} , SI_{CV} i $SVRI_{CV}$ było niezależne od wartości LVEF i średniego ciśnienia tętniczego.

Na podstawie uzyskanych wyników prospektywnej analizy na 16-stronach doktorantka przeprowadza bardzo interesującą dyskusję dotyczącą zespołu sercowo-nerkowego u chorych z HF a także zmienności parametrów hemodynamicznych (głównie ciśnienia tętniczego oraz częstości pracy serca) próbując odnosić swoje wyniki do tych dostępnych w piśmiennictwie co nie jest łatwe z uwagi na brak takowych publikacji. Czytanie tej części pracy utrudnia brak wyjaśnienia i zamieszczenie na początku rozprawy części używanych skrótów (np. SDNN, SDANN, TP, LF, BPV). O dojrzałości naukowej świadczy podrozdział ograniczenia badania, z których najważniejszym jest w mojej ocenie dokładność pomiarów hemodynamicznych metodą TEB, która jest dość często kwestionowana pomimo, iż, jak stwierdza doktorantka, przeprowadzono liczne badania porównujące TEB z innymi, głównie inwazyjnymi metodami służącymi do pomiaru parametrów hemodynamicznych, m.in. z zastosowaniem cewnika Swana-Ganza i metody termodylucji uznawanymi za metody referencyjne. Następnym istotnym ograniczeniem badania jest wyłączenie pacjentów z HF i współistniejącym migotaniem przedsionków, które występuje często u chorych z HF - wnioski wynikające z przeprowadzonego badania, co zauważa doktorantka, nie mogą więc być ekstrapolowane na wszystkich chorych z HF, w tym z migotaniem przedsionków.



Praca kończy się 3 wnioskami iż, u optymalnie leczonych ambulatoryjnych chorych z HF i LVEF < 50%:

1. Istnieje znaczna zmienność parametrów hemodynamicznych takich jak HR, SBP, SI, CI i SVRI w zakresie od 0,12 do 39,7%.
2. Nie ma związku między zmiennością HR i SBP a funkcją nerek.
3. Występują istotne związki między wielkością zmienności SI, CI i SVRI a funkcją nerek. Podwyższonej zmienności SI, CI i SVRI towarzyszy zwiększony iloraz szans wystąpienia klinicznie istotnej niewydolności nerek z eGFR < 60 ml/min/1,73m² lub stężeniem kreatyniny w surowicy co najmniej 1,2 mg/dl, lub obecnością białka w moczu.

Wniosek 1 w mojej ocenie jest zbyt ogólny a przedstawione liczby 0.12 do 39.7% nie rozjaśniają obrazu, gdyż nie wiadomo, którego konkretnie parametru dotyczą. Wniosek drugi nie do końca odpowiada celowi pracy, który, jak już wcześniej stwierdzałem, jest w mojej ocenie dość lakoniczny. Wniosek ostatni jest najważniejszy i stanowi istotę przedstawionej rozprawy. Przed publikacją wyników sugerowałbym ponowne przemyślenie wniosków i ich pewne przeredagowanie.

Podsumowując, przedstawiona do recenzji praca doktorska jest bardzo interesująca, oparta na ciekawym materiale i dotyczy istotnego problemu klinicznego. Wszystkie krytyczne uwagi i wątpliwości, które jako recenzent zobowiązany jestem przedstawić, nie umniejszają w sposób istotny wartości przedstawionej mi pracy. Doktorantka wykazała się obszerną wiedzą, dobrze zaplanowała i przeprowadziła swoje badanie. Wnoszę zatem o dopuszczenie lek. med. Anety Nowak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku,

dr hab. n. med. Marek Grygier
kardiolog
specjalista chorób wewnętrznych
9739357

dr hab. med. Marek Grygier