

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Danuty Mazur-Soliszewskiej pt.

„Ocena wpływu terapii resynchronizującej na funkcję nerek  
u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca”

Niewydolność serca to jedną z pandemii XXI wieku. Jest to choroba bardzo poważna, ze śmiertelnością pięcioletnią dochodzącą do 50%. Zapadalność na niewydolność serca jest większa niż łączna zachorowalność na cztery najczęstsze nowotwory złośliwe razem wzięte. Wprowadzona ponad 20 lat temu technika przezżyłnej implantacji układu resynchronizującego (CRT) jest jednym z kamieni milowych w historii leczenia pacjentów z niewydolnością serca. Układ resynchronizujący u starannie wybranych pacjentów z niewydolnością serca, daje szansę na poprawę rokowania w zakresie jakości jak i długości życia.

Pacjenci z niewydolnością serca, to grupa heterogenna i obciążona szeregiem innych chorób. Jedną z nich jest zespół sercowo-nerkowy. To właśnie ta, trudna grupa, pacjentów z niewydolnością serca, zespołem sercowo-nerkowym i implantowanym układem resynchronizującym była przedmiotem zainteresowania doktorantki.

Układ pracy jest typowy. Liczy strony 132, zawiera 105 pozycji piśmiennictwa. Wyróżnionych zostało 16 tabel i 39 rycin. Wstęp liczy 19 stron i jest opracowany na podstawie aktualnego piśmiennictwa. Doktorantka rozpoczyna od omówienia szeregu aspektów związanych z niewydolnością serca, przechodząc przez rolę terapii resynchronizującej i omówienie biomarkerów mających znaczenie w zespole sercowo-nerkowym.

Celem badania Doktorantki były:

1. Ocena czynników potencjalnie wpływających na rokowanie i odpowiedź na zastosowaną terapię resynchronizującą.
2. Ocena funkcji nerek przy użyciu biopskazyńników oraz standardowych badań laboratoryjnych z podziałem na wybrane podgrupy.

3. Ocena dynamiki biopskazyńnik6w UACR i UNCR oraz ich wpylyw na rokowanie badanej grupie.
4. Ocena wpylywu zastosowanej terapii resynchronizujacej na zaawansowanie przewleklej niewydolnoSci serca poprzez ocene klinicznq, diagnostykę obrazowq i laboratoryjnq z uwzględnieniem podziału na wybrane podgrupy.
5. Ocena znaczenia wymienionych parametr6w nerkowych i wydolnoSci serca, na interpretację i analizę patomechanizm6w przewleklego zespołu sercowo-nerkowego w badanej populacji.

Praca jest prospektywna i ocenia wpylyw terapii resynchronizujacej na funkcję nerek u chorych z HF z jednoczesnq ocenq wydolnoSci serca oraz przeżywalnoSci w obserwacji 12 miesięcznej od implantacji CRT. Doktorantka przyjęła założenie, że poprawa funkcji skurczowej lewej komory koreluje dodatnio ze wzrostem perfuzji narzqdowej.

Do poparcia tezy wykorzystano klasyczne metody diagnostyczne oraz szereg biomarker6w. Do badania włączono 89 pacjent6w, u kt6rych wszczepiono układ resynchronizujacy. Szczeg6lowq ocenę przy użyciu badań laboratoryjnych i obrazowych wykonano po 12 miesięcach. W trakcie 12 miesięcznej obserwacji 14 os6b zmarło, a 15 zdyskwalifikowano od badania z innych przyczyn.

74 chorych analizowano pod kątem wyjściowych parametr6w wydolnoSci serca i nerek takich jak: LVEF (frakcja wyrzutowa lewej komory), IVC max (maksymalna szerokość żyły głównej dolnej), NT-proBNP (N-końcowy ekwimolarny fragment prohormonu BNP), poziom kreatyniny w surowicy, albumina w pojedynczej porcji moczu, eGFR CKD-EPI (przesączanie kłębuszkowe według wzoru eGFR CKD-EPI) i UNCR (stosunek białka zwiqzanego z żelatynazq ludzkich neutrofil6w do kreatyniny w pojedynczej porcji moczu).

Pacjent6w następnie dzielono na podgrupy z uwzględnieniem zaawansowania klinicznego według skali NYHA oraz etiologii niewydolnoSci serca (niedokrwienna i nieniedokrwienna). Ponadto wykonano analizę śmiertelnoSci pod kątem rodzaju implantowanego urzqdzenia (CRT-D, CRT-P), typu elektrody (dwupolowa i czteropolowa), klinicznego zaawansowania HF według NYHA, współwystępowania cukrzycy oraz etiologii HF.

Po 12 miesięcach populację 60 chorych por6wnano względem wyjściowych, standardowych parametr6w laboratoryjnych oraz parament6w takich jak: klasa NYHA, LVEF, IVCmax.

W oparciu o wyniki przeprowadzonego badania doktorant postawił następujace wnioski:

## WNIOSKI

1.

1.1. Śmiertelność w badanej grupie 89 chorych po implantacji CRT wyniosła 15,7% i nie zależała od: rodzaju zastosowanego urządzenia (CRT-D vs CRT-P), typu elektrod lewokomorowych, etiologii niewydolności serca czy współwystępowania cukrzycy.

1.2. Badani zmarli przed zakończeniem badania, byli hospitalizowani niemalże 2,5 krotnie częściej z powodu zaostrzeń HF w porównaniu do chorych, którzy przeżyli rok po implantacji CRT.

2.

2.1. W ocenie przed implantacją CRT wykazano, że osoby w klasie NYHA IV ambulatoryjnej w porównaniu do klas II i III HF, cechowały się istotnie gorszą funkcją nerek ocenianą na podstawie stężenia sCr (NYHA II  $p=0,02$ ; III  $p=0,03$ ).

2.2. Wykazano istotną statystycznie różnicę w szerokości IVCmax dla klasy NYHA IV ambulatoryjnej w porównaniu do klasy II ( $p=0,002$ ) i III ( $p=0,0007$ ).

2.3. Na podstawie przeprowadzonych badań zaobserwowano, że różnice istotne statystycznie ( $p=0,02$ ) w stężeniu UNCR występują tylko między klasami NYHA o niższym zawansowaniu klinicznym choroby (II a III).

2.4. Stwierdzono niższy poziom eGFR-CKD-EPI ( $p=0,002$ ) i podwyższoną wartość sCr ( $p=0,009$ ) w niedokrwiennej etiologii HF w porównaniu do nieniedokrwiennej.

2.5. Parametry takie jak: sCr, IVCmax czy UNCR mogą służyć do oceny nasilenia zespołu sercowo-nerkowego pomiędzy klasami NYHA, natomiast sCr i eGFR-CKD-EPI etiologii HF, należy jednak brać pod uwagę możliwość błędu systematycznego w szacowaniu przesączania kłębuszkowego.

3.

3.1. Na podstawie analizy porównawczej parametrów ocenianych przy przyjęciu i po 12 miesiącach należy uznać, że badana grupa pacjentów charakteryzuje się dobrą odpowiedzią na terapię resynchronizującą. Przemawiają za tym stwierdzeniem uzyskane wyniki, istotne statystycznie takie jak: szerokość zespołu QRS ( $p=0,000000005$ ), klasa NYHA ( $p=0,00000002$ ), LVEF ( $p=0,000001$ ), NT-proBNP ( $p=0,000009$ ), IVCmax ( $p=0,00008$ ).



3.2. Nie wykazano istotnych statystycznie zmian rutynowych parametrów nerkowych takich jak: sCr i eGFR-CKD-EPI, badanych przed i po 12 miesiącach od implantacji CRT. Jednocześnie w badanej populacji 60 chorych wraz z podziałem na podgrupy, stwierdzono istotne statystycznie obniżenie się poziomu UACR. Wyjątek stanowi brak znamiennej statystycznie zmiany stężenia UACR w grupie chorych z etiologią niedokrwienną HF z jednoczesną istotną statystycznie poprawą LVEF i spadkiem NT-proBNP w obydwu podgrupach. Obserwacja ta wskazuje na czułość oznaczania albuminurii w pojedynczej porcji moczu, jako wskaźnika rokowniczego w populacji chorych z HF o etiologii nieniedokrwiennej.

3.3. Po podziale chorych na grupy ze współistniejącą T2DM oraz bez cukrzycy, stwierdzono istotny statystycznie ( $p=0,04$ ) spadek UNCR tylko w populacji pacjentów bez cukrzycy z jednoczesną poprawą w obydwu grupach parametrów takich jak UACR, LVEF, NT-proBNP, IVCmax.

4. Uzyskane wyniki w zakresie UNCR mogą wskazywać na mniejsze uszkodzenie nefronu w obrębie kanalika dystalnego, oraz lepiej wyrażone procesy regeneracyjne u chorych bez cukrzycy jak i u tych w klasie NYHA II. Potwierdzenie użyteczności klinicznej oznaczania tego białka w celach diagnostycznych w populacji chorych z HF wymaga dalszych badań.

5. W kontekście uzyskanych wyników (zwięźnienia IVC po 12 miesiącach korelującego ze wzrostem LVEF i poprawą w klasie NYHA), należy rozważyć zastosowanie oceny IVCmax, jako markera prognostycznego w przewlekłym zespole sercowo-nerkowym typu II gdyż, badanie to jest łatwo dostępnym, niskokosztowym i prostym, pośrednim wskaźnikiem kompensacji układu krążenia.

6. W niniejszej pracy wykazano redukcję albuminurii po zastosowaniu terapii resynchronizującej, a co za tym idzie poprawę funkcji nerek oraz rokowania pacjenta, niezależnie od innych badanych parametrów oceniających funkcję serca i nerek. Jest to szczególnie istotne w aspekcie wprost proporcjonalnej zależności między wzrostem albuminurii a ilością zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.

7. W dostępnym piśmiennictwie nie odnaleziono prac odnoszących się do wpływu zastosowanej terapii resynchronizującej na UACR w 12 miesięcznej obserwacji. Oznaczanie stężenia UACR z porannej porcji moczu pozwala na dokładniejszą ocenę funkcji nerek w

populacji chorych z zespołem sercowo-nerkowym typu II i zaimplantowanym CRT, szczególnie w grupie chorych z niewydolnością serca o etiologii nieniedokrwiennej.

Praca jest bardzo ciekawa i wielowątkowa. Ma także walory praktyczne, które mogą przelożyć się na lepsze zrozumienie i poprawę kontroli leczenia pacjentów z niewydolnością serca po implantacji układu synchronizującego.

Z obowiązku recenzenta mam następujące spostrzeżenie i pytania:

1. Czy warto nadal oceniać poziom kreatyniny u pacjentów z niewydolnością serca, skoro mamy tyle innych biomarkerów i parametrów?
2. Prawie połowa badanych miała AF (30% utrwalone). Czy w tej grupie skuteczność terapii CRT była niższa?
3. U 2 pacjentów z badanej grupy wykonano krioablację balonową ujść żył płucnych. Z ciekawości zapytam o skuteczność tych zabiegów. Skuteczność ablacji podłoża AF u pacjentów z niewydolnością serca, jest niższa niż skuteczność u pacjentów bez niewydolności serca, ale w trudnej grupie pacjentów z niską frakcją, skuteczny zabieg może dramatycznie zmienić rokowanie pacjenta i przedłużyć pacjentowi życie.

W pracy jest 39 rycin, w spisie rycin, na końcu rozprawy 38.

Ograniczył bym nieco liczbę wniosków pracy. Nasuwa się pytanie, który z wniosków doktoratu jest wg Doktorantki najważniejszy?

Powyższe pytania i uwagi nie umniejszają mojej wysokiej oceny tej ciekawej pracy i złożonej pracy. Czyta się ją z przyjemnością.

Podsumowując, stwierdzam, że powierzona mi do recenzji praca doktorska lek. **spełnia wymogi stawiane rozprawom na stopień naukowy doktora nauk medycznych.**

Upoważnia mnie to do zgłoszenia Radzie Naukowej Uniwersytetu Medycznego w Rzeszowie **wniosku o dopuszczenie lek. Danutę Mazur-Soliszewską do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Warszawa 07.02.2022

dr hab. n. med.  
Michał Orczykowski  
KARDJOLOG  
1882258

