Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Prof. dr hab. Jolanta Małyszko
Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii I Chorób Wewnętrznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2.02.2022

OCENA DOROBKU NAUKOWEGO I OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

Dr n. med. Zbigniewa Heleniaka

„Ryzyko sercowo-naczyniowe w populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek i po transplantacji nerki.

Przeprowadzona w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

Doktor nauk medycznych Zbigniew Heleniak ukończył w 2003 studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Gdańsku. Habilitant po odbyciu stażu podyplomowego w 2005 krótko pracował jako lekarz rezydent w Oddziale Wewnętrznym Szpitala w Wejcherowie. Od grudnia 2005 roku swój dalszy przebieg pracy jako lekarz jak i pracownik naukowy związał z Kliniką Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku. Pracował w niej do maja 2010 jako rezydent chorób wewnętrznych, następnie jako asystent, a od 2017 jest adiunktem w Katedrze i Klinice Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Jednocześnie w latach 03.2010 – 09.2014 był słuchaczem studiów doktoranckich w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym. Po zakończonych studiach doktoranckich złożył rozprawę doktroską.

W 2014 r na podstawie obrony pracy pt: „Stężenie asymetrycznej dimetylargininy u pacjentów z białkomoczem nie cukrzycowym", której promotorem był Prof. dr med. Zbigniew Zdrojewski otrzymał stopień doktora nauk medycznych.
Przez cały czas doskonalił swoje kwalifikacje zawodowe uzyskując w 2010 r tytuł specjalisty chorób wewnętrznych, w roku 2013 specjalisty nefrologii a w roku 2021 transplantologii klinicznej.

Ocena dorobku naukowego Habilitanta

Całość tematyki badawczej realizowanej przez dr Zbigniewa Heleniaka jest spójna i koncentruje się na problemach pacjentów po transplantacji nerek i z przewlekłą chorobą nerek i koncentruje się na badaniach nakierowanych na układ sercowo-naczyniowy które są od wielu lat przeprowadzane w Katedrze i Klinice Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego a dotyczących problemów sercowo-naczyniowych po transplantacji nerek. Wiele swoich badań Habilitant przeprowadza we współpracy z ośrodkami polskimi jak i zagranicznymi.

Oprócz swojej głównej działalności habilitant brał udział w realizacji innych projektów badawczych we współpracy z kadrą naukową Kliniki, w badaniach uczelnianych, grantach zewnętrznych, badaniach wieloośrodkowych oraz w redagowaniu artykułów naukowych jako współautor.

Dotychczasowy dorobek naukowy dr n med. Zbigniewa Heleniaka obejmuje: 27 prac oryginalnych (10 opublikowanych przed doktoratem i 17 po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych) z tego 18 prac opublikowanych w czasopismach z listy filadelfijskiej o sumarycznym IF 36,195 i 570 pkt MNiSW/KBN. Jest również współautorem 8 prac poglądowych w tym 1 opublikowanej w czasopiśmie z IF (IF-1,770, 70 pkt MNiSW/KBN), oraz 7 opisów przypadków z tego 2 opublikowanych w czasopismach z listy filadelfijskiej o sumarycznym IF 6.554 i 200 pkt MNiSW/KBN. Brał udział w badaniach wieloośrodkowych i jest współautorem 7 publikacji o IF=43.225.

Sumaryczny Impact Factor wszystkich prac (bez dzieła habilitacyjnego) wynosi 87,744 oraz 872 punktów według punktacji MNiSW/KBN. Liczba cytowań według bazy Web of Science wynosi 153 (148 bez autocytowań), a według bazy Scopus 152 (147 bez autocytowań) a wskaźnik Hirscha wynosi 7 zarówno według bazy Web of Science Core Collection, jak i bazy Scopus. Habilitant opublikował ponadto w postaci streszczeń 42 doniesień z zjazdów/konferencji międzynarodowych i 36 z krajowych.

Główny temat zainteresowań habilitanta to problem występowania ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów u pacjentów po transplantacji nerki i z przewlekł chorobą nerek. Jest on podstawą cyklu prac będących podstawą wniosku habilitacyjnego.

Ocena szczególnego osiągnięcia naukowego

„Ryzyko sercowo-naczyniowe w populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek i po transplantacji nerki"

Szczególne osiągnięcie jest kontynuacją przez Habilitanta cyklu wielu badań przeprowadzonych w Katedrze i Klinice Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego a dotyczących problemów sercowo-naczyniowych po transplantacji nerek.

Celem naukowym cyklu 7 publikacji opublikowanych w latach 2018-2021 jest omówienie ryzyka sercowo-naczyniowego w populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek i po transplantacji nerki. We wszystkich pracach habilitant jest pierwszym autorem..

W sumie osiągnięcie naukowe ma IF 13,124 i 260 pkt MEiN.

Cykl rozpoczynają 4 prace oceniające wpływ otyłości, hiperlipidemii, funkcji nerki przeszczepionej oraz stosowania blokady układu RAA na sztywność naczyń u pacjentów po transplantacji nerki. Prace te zostały przygotowane przez Habilitanta na podstawie materiału zgromadzonego podczas stażu naukowego we współpracy z Kliniką Nefrologii Uniwersytetu Medycznego Charite w Berlinie.
Materiał obejmował populację 344 pacjentów po Ktx w latach 1994-2018, będących pod opieką Poradni Transplantacyjnej. Na podstawie dokumentacji chorych i wywiadu uzyskano dane kliniczne dotyczące płci, wieku, czasu transplantacji nerki, funkcji nerki przeszczepionej, przyczyny schyłkowej niewydolności nerek, czasy dializoterapii, współchorobowości (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hiperlipidemia, choroby układu

sercowo-naczyniowego) oraz stosowanej farmakoterapii, zwłaszcza hipotensyjnej i immunosupresyjnej. Dodatkowo podczas wizyty w ośrodku badawczym uzyskano wyniki podstawowych badań biochemicznych (kreatynina, elektrolity, markery wskaźniki stanu zapalnego, profil lipidowy, białkowy), morfologii krwi, stężenia leków immunosupresyjnych oraz białkomoczu i albuminurii. U każdego ochotnika wykonano pomiar ciśnienia tętniczego i sztywności naczyń za zastosowaniem PWV (carotid-femoral PWV, brachial-ankle PWV), wskaźnika kostka-ramię (ankle brachial index, ABI), ciśnienia tętna (pulse pressure, PP) oraz pulsatile stress (PS).

Ponadto w badanej populacji oceniono parametry otyłości takie jak: body fat mass [BFM], fat free mass [FFM], fat free mass [FFM] index, PBF, visceral fat area [VFA] i trunk segmental fatanalysis [TSFA]) oraz body mass index [BMI] i waist-hip ratio (WHR). Za wskaźnik nadwagi uznano wartość BMI > 25 kg/m^2. Otyłość została rozpoznana gdy BMI wynosiło > 30 kg/m^2 a, WHR > 0.8 (dla kobiet) i >1 dla mężczyzn.

W pierwszej pracy wchodzącej w skład osiągnięcia (*Influence of lipid profile and statin administration on arterial stiffness in renal transplant recipients Cardiology Journal Apr 24. doi: 10.5603/CJ.a2020.0063. Online ahead of print.)* wykazano że w badanej populacji jedynie 41.6% pacjentów stosowało statyny. Były one częściej zalecane u chorych z chorobą sercowo-naczyniową i cukrzycą. Przyjęty arbitralnie cel leczenia hiperlipidemii (LDL<100mg/dl) osiągnęło 27% , niezależnie od stosowania statyn. Natomiast stężenie cholesterolu non-HDL <130mg/dl obserwowano u 38,3% chorych na terapii hipolipemizującej i 46,3% wśród pacjentów niestosujących statyn. Wartości parametrów sztywności naczyń (baPWV, cfPWV, PP czy pulsatile stress) były znamiennie wyższe w grupie stosujących statyny. Ponadto udowodniono, że w grupie chorych z stężeniem LDL<100mg/dl wartości parametrów sztywności naczyń (PWV, PP, pulsatile stress) były znamiennie niższe. Wyniki badania pokazały niski procent chorych u których stosowano statynę oraz złą kontrolę lipidemii i wyższą sztywność naczyń w grupie z większą lipidemią. Stąd też wydaje się konieczne wdrożenie intensywniejszego leczenia hipolipemizującego celem redukcji sztywności naczyń i incydentów sercowo-naczyniowych (pozycja 1 z listy publikacji osiągnięcia naukowego). Zatem wdrożenie intensywniejszego leczenia hipolipemizującego może przyczynić się redukcji sztywności naczyń, a tym samym ryzyka sercowo-naczyniowych u biorców nerki.

W drugiej pracy wchodzącej w skład osiągnięcia *(Obesity, Fat Tissue Parameters, and Arterial Stiffness in Renal Transplant Recipients Transplantation Proceedings 2020 Oct;52(8):2341-2346)* oceniono stopień otyłości i jego wpływ na sztywność naczyń. Nadwagę według wskaźnika BMI (>25 i ≤30kg/m^2) stwierdzono u 49,7% chorych, a otyłość (BMI>30kg/m^2) u 13,9% ochotników. Ponadto nadwagę według wskaźnika WHR rozpoznano u 45% uczestników badania. Dodatkowo średnia wartość VFA wynosiła 93,2cm^2, a otyłość (gdy VFA>100cm^2) rozpoznano u 44,5% chorych. Wykazano także istotny związek pomiędzy WHR i VFA, a sztywnością naczyń ocenioną przy pomocy PVW. Na podstawie tych wyników stwierdzono, iż znaczny procent biorców nerek ma nadwagę i otyłość. A co najważniejsze wykazano istotny związek pomiędzy parametrami otyłości, a sztywnością naczyń. Habilitant wykazał, iż nadwaga i otyłość u pacjentów po przeszczepieniu nerki wiąże się z większą sztywnością naczyń, co dodatkowo zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe w badanej populacji.

W trzeciej pracy wchodzącej w skład osiągnięcia naukowego *(Kidney graft function and arterial stiffness in renal transplant recipients Acta Biochimica Polonica 2021 May 5;68(2): 331-339)* oceniono sztywność naczyń u chorych po przeszczepieniu nerki z funkcją nerki przeszczepionej eGFR< i ≥ 45ml/min/1.73m^2. W badanej populacji 42,6% chorych miało eGFR<45ml/min/1.73m^2. W tej grupie zaobserwowano więcej pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową (choroba wieńcowa, miażdżyca obwodowa) oraz istotnie wyższy wiek chorych, większą proteinurię , albuminurię i poziom CRP. Ponadto czas dializoterapii przed przeszczepieniem i czas od zabiegu transplantacji był dłuższy w grupie z gorszą funkcją nerki przeszczepionej. Kontrola ciśnienia tętniczego w badanej populacji była prawidłowa i nie różniła się między grupami. Istotnym elementem badania była ocena sztywności naczyń przy pomocy PWV, gdzie stwierdzono znacznie większą sztywność naczyń u chorych z eGFR <45ml/min/1.73m^2. W analizie stwierdzono istotną korelację wieku oraz obecności schorzeń sercowo-naczyniowych ze sztywnością naczyń, niezależnie od wartości eGFR. Wskazuje to na istotny wpływ schorzeń sercowo-naczyniowych na sztywność naczyń, stąd ważne jest wdrożenie diagnostyki kardiologicznej, zwłaszcza przy zwiększonej sztywności naczyń. Habilitant wykazał, iż wiek i schorzenia sercowo-naczyniowe wpływają znacząco na sztywność naczyń, niezależnie od wartości eGFR u biorców nerki.

W czwartej pracy wchodzącej w skład osiągnięcia naukowego *(The renin-angiotensin-aldosterone system blockade and arterial stiffness in renal transplant recipients - a cross-*

sectional prospective observational clinical study.Acta Biochimica Polonica 2020 Dec 17;67(4):613-622) oceniono częstość stosowania blokady RAA i ich wpływu na sztywność naczyń u chorych po transplantacji nerki. Wśród chorych blokada RAA (łącznie ACE inhibitory i antagoniści receptora angiotensyny) były stosowane u 59,3% uczestników badania. Wśród tych chorych 55,4% stosowało antagonisty receptora angiotensyny, a 44,6% inhibitory angiotensyny. Kandesartan i ramipril były najczęściej stosowane, a dawki wynosiły odpowiednio 25% i 50% dawki maksymalnej. W tej grupie pacjentów stosujących jakąkolwiek blokadę układu RAA było więcej osób z chorobą sercowo-naczyniową i cukrzycą. Ponadto ta grupa była starsza, aniżeli pacjenci nie przyjmujący tych leków. Dodatkowo obserwowano znamiennie większy białkomocz, albuminurię i mniejszy eGFR w analizowanej podgrupie pacjentów. Znacznie częściej stosowano również u tych chorych leki diuretyczne czy blokery kanału wapniowego. Należy zauważyć, że wartości ciśnienia tętniczego i sztywność naczyń (wartość PWV, PP, pulsatile stress) nie różniła się istotnie pomiędzy grupami. Wyniki wykazały znaczny wpływ obecności schorzeń sercowo-naczyniowych na wartość sztywności naczyń, niezależnie od stosowania blokady RAA. Wykazałem także pozytywny efekt beta blokerów i diuretyków na sztywność naczyń niezależnie od użytego markera. Analiza pokazała także pozytywny wpływ blokerów kanału wapniowego na ciśnienie tętna. W związku z niejednorodną populacją nie można jednoznacznie ocenić korzyści wpływu blokady RAA na sztywność naczyń, natomiast wykazano istotną redukcję sztywności naczyń przy zastosowaniu innych leków hipotensyjnych, które są szeroko stosowane w tej populacji chorych.
Wyniki powyższego cyklu prac wskazują jasno, że wczesna diagnostyka choroby sercowo-naczyniowej i jej leczenie, a nade wszystko utrzymanie prawidłowej wagi ciała i lipidemii może przyczynić się do zmniejszenia progresji sztywności naczyń. Zdaniem habilitanta, nie można jednoznacznie ocenić korzyści wpływu blokady RAA na sztywność naczyń, natomiast wykazano istotną redukcję sztywności naczyń przy zastosowaniu innych leków hipotensyjnych, które są szeroko stosowane w tej populacji chorych po transplantacji nerki.

Kolejne 3 prace zajmują się innymi problemami sercowo-naczyniowymi występującymi w tej grupie pacjentów

W piątej pracy wchodzącej w skład osiągnięcia naukowego (*Management of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockade in Kidney Transplant Recipients Transplantation Proceedings, Volume 50, Issue 6, 2018, Pages 1842-1846***),** oceniano zastosowania blokady

układu RAA i jej konsekwencje u biorców przeszczepu nerkowego. Częstość stosowania blokady układu RAA i jego efektów klinicznych oceniono także u 874 chorych po transplantacji nerki będących pod opieką Poradni Transplantacyjnej w Gdańsku. W badanej populacji blokadę układu RAA stosowano u 44,7% pacjentów. 85,7% stosowało inhibitory konwertazy angiotensyny, a 12,2% antagoniści receptora angiotensyny. Głównymi wskazaniami do zastosowania leków z grupy blokady RAA było: nadciśnienie tętnicze, nadkrwistość i białkomocz. Dawki inhibitorów konwertazy angiotensyny wynosiły <25% dawki maksymalnej, a antagonistów receptora angiotensyny od 25 do 49% dawki maksymalnej. W okresie 3 miesięcy obserwacji od włączenia leków nie stwierdzono pogorszenia funkcji nerki przeszczepionej, ani hiperkaliemii. Leki te wykazały znaczny efekt w redukcji białkomoczu i nadkrwistości w opisywanej grupie pacjentów. Praca ta pokazuje , że w populacji pacjentów po transplantacji nerki istnieją wskazania do stosowania blokady układu RAA i leczenie to jest bezpieczne.

W szóstej na liście publikacji wchodzących w skład osiągnięcia *naukowego* *(Assessment of Cardiovascular Risk in Renal Transplant Recipients: Preliminary Results Transplantation Proceedings, Volume 50, Issue 6, 2018, Pages 1813-1817)* oceniano ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów po transplantacji nerki na podstawie dostępnych skal ryzyka. Przenalizowano przydatność skali takich jak: QRISK2, Framingham, PROCAM i Pol-SCORE w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego u biorców nerki. W badanej populacji w momencie transplantacji stwierdzono wysokie i bardzo wysokie ryzyko u 41% pacjentów wg. skali QRISK2 i Pol-SCORE. Po 5 latach obserwacji w badanej populacji wystąpiły incydenty sercowo-naczyniowe odpowiednio u 36% i 45% najwyższego ryzyka ocenionego odpowiednio za pomocą skali QRISK2 i Pol-SCORE, które mają największą moc predykcyjną w ocenie ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego w populacji chorych po transplantacji nerki.

W siódmej pracy wchodzącej w skład osiągnięcia *(Efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease stage G4: a single center experience Journal of Cardiovascular Pharmacology 76(6):671-677, December 2020.)* oceniano skuteczność i ilość powikłań terapii lekami z grupy NOAC (riwaroksaban,apiksaban) w porównaniu z warfaryną w populacji osób z PChN stadium G4 z migotaniem przedsionków. Pracę przeprowadzono we współpracy z Zakładem Kardiochirurgii, Anestezjologii i Kardiologii Doświadczalnej Instytutu Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego. Oceniano bezpieczeństwo leczenia przeciwkrzepliwego lekami niebędącymi antagonistami witaminy K (riwaroksaban,

apixaban), a warfaryną u chorych z PChN stadium 4 i utrwalonym migotaniem przedsionków. W okresie 26.3 miesięcy obserwacji w badanej populacji tętniczy incydent zakrzepowo-zatorowy wystąpił u 12,2% chorych leczonych lekiem z grupy NOAC i 7,6% w grupie warfaryny (p=0,30). Nie było także różnic pomiędzy grupami w wystąpieniu udaru niedokrwiennego. Incydenty krwawienia, zarówno zagrażającego zyciu, jak i nieistotne klinicznie wystąpiło u 14,8% pacjentów leczonych lekiem z grupy NOAC I u 14,1% leczonych warfaryną (p=0.79). Wyniki badania wskazują, że zastosowanie leków z grupy NOAC w zredukowanych dawkach u chorych z migotaniem przedsionków i współistniejącą PChN w stadium 4 jest skuteczne i bezpieczne w porównaniu z warfaryną.

Podsumowanie

W cyklu prezentowanych powyżej pracy Habilitant wykazał istotny związek hiperlipidemii, otyłości schorzeń sercowo-naczyniowych ze sztywnością naczyń, który jest dodatkowym markerem uszkodzenia naczyń. Dlatego, też intensywne leczenie hipolipemizujące, kontrola wagi ciała oraz optymalne leczenie schorzeń sercowo-naczyniowych, zwłaszcza nadciśnienia tętniczego wiąże się z redukcją sztywności naczyń, a tym samym redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego w populacji chorych po transplantacji nerki. Dodatkowo udowodniono, że w tej grupie chorych można z powodzeniem zastosować skale QRISK2 i Pol-SCORE do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego, podobnie jak to ma miejsce w populacji ogólnej. Ponadto wykazano, że zastosowanie blokady układu RAA u biorców nerki w leczeniu białkomoczu, nadkrwistości było bezpieczne co wykazała jedna z powyższych publikacji. Należy pamiętać, że redukcja białkomoczu prowadzi do zwolnienia postępu nefropatii i progresji niewydolności nerki przeszczepionej oraz rozpoczęcia dializoterapii, a co skutkuje redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie pacjentów.

Należy pamiętać, że migotanie przedsionków jest niezależnym czynnikiem wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu. Ryzyko wystąpienia tej arytmii jest 3,52 razy większe w grupie z PChN w stadium 4, aniżeli w populacji ogólnej. Zgodnie z wytycznymi kardiologicznymi do oceny ryzyka wystąpienia incydentu zakrzepowo-zatorowego służy skala CHA_2DS_2VASc, w której nie ujęto czynnika ryzyka jakim jest PChN. Leczenie przeciwkrzepliwe powinno być oparte w pierwszym rzędzie na zastosowaniu doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (NOAC), jeżeli nie istnieją przeciwwskazania do tego typu terapii. Ostatnia z prac cyklu osiągnięcia naukowego wykazała, że leczenie lekami z grupy NOAC było tak samo bezpieczne i skuteczne jak zastosowanie warfaryny w grupie pacjentów z

PChN w stadium 4, co pozwala zredukować wystąpienie incydentu naczyniowego, jakim jest niedokrwienny udar mózgu.

Podsumowując cykl prac stanowiących szczególnego osiągnięcia jest to kontynuacja i podsumowaniem wieloletnich badań habilitanta. Wyniki uzyskane w badaniach wskazują na dużą rolę i przydatność stosowania pompy perfuzyjnej w zapobieganiu powikłaniom po transplantacji nerki i znacznemu obniżeniu ryzyka problemów w okresie niedokrwienno-perfuzyjnym.

Na podkreślenie zasługuje także, duża aktywność dydaktyczna i edukacyjna. Habilitant jest wiceprzewodniczącym Klubu Młodych Naukowców przy Gdańskim Towarzystwie Naukowym od 2016 roku, w latach 2014-2016 był członkiem Klubu Młodych Nefrologów przy Polskim Towarzystwie Nefrologicznym, w tym samym czasie członkiem Zarządu Krajowego Klubu. Zawsze służy radą i pomocą młodym kolegom, angażuje się w pracę grupy roboczej Quality of care and Professional Issues Working Group przy EFIM (European Federation of Internal Medicine). Jest kierownikiem specjalizacji z chorób wewnętrznych dla 3 rezydentów, oraz promotorem pomocniczym w 3 aktualnie prowadzonych przewodach doktorskich (Izabella Kuźmiuk-Glembin, Piotr Skonieczny, Jakub Ruszkowski) oraz w 1 zakończonym przewodzie doktorskim (Karolina Komorowska-Jagielska).

Podsumowanie

Dorobek naukowy Habilitanta przedstawiony jako szczególne osiągnięcie naukowe jak i pozostały można niewątpliwie uznać za znaczący, wartościowo poznawczy o potencjalnie dużym znaczeniu praktycznym. Moja recenzja jest pozytywna. Uwzględniając szczególne osiągnięcie oraz całokształt dorobku naukowego, organizacyjnego i dydaktycznego zwracam się do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o dopuszczenie doktora nauk medycznych Zbigniewa Heleniaka do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

KIEROWNIK
Klinika Nefrologii, Dializoterapii
i Chorób Wewnętrznych
Centralny Szpital Kliniczny UCK WUM
prof. dr hab. n. med. Jolanta Małyszko

WARSZAWSKI
UNIWERSYTET MEDYCZNY
Katedra i Klinika Nefrologii,
Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1a