

up 28.09.22



WARSZAWSKI
UNIwersytet
MEDYCZNY

KATEDRA I ZAKŁAD FARMAKOLOGII DOŚWIADCZALNEJ I KLINICZNEJ

Warszawa, 20 września 2022 roku

Prof. dr hab. n. med. Marek Postuła
tel. kom. 502-138-257
Centrum Badań Przedklinicznych i Technologii (CePT)
Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Żwirki i Wigury 81, 02-091 Warszawa

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lek. Magdaleny Jędrychowskiej

p.t. „Ocena wybranych czynników ryzyka i rokowania u chorych z zawałem mięśnia sercowego bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych oraz porównanie z innymi zespołami chorobowymi o podobnym przebiegu klinicznym” zrealizowana została pod kierunkiem *Dr hab. n. med. Rafała Januszka* w Oddziale Kardiologii oraz Interwencji Sercowo-Naczyniowych, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum. Przedstawiona rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu obejmuje spójny tematycznie zbiór trzech publikacji naukowych opublikowanych w czasopismach zagranicznych w latach 2019-2021.

Termin zawał mięśnia sercowego bez istotnych zwężeń w naczyniach wieńcowych (MINOCA) jest obecnie terminem używanym do opisanie pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego (MI) z prawidłowym obrazem tętnic wieńcowych lub z miażdżycą tętnic, które w angiografii nie są wystarczająco zaawansowane, aby utrudnić przepływ krwi. Ogólnie przyjęta w piśmiennictwie wartość odcięcia określająca zwężenie jako nieobturacyjne dotyczy zmian, w których zmiana miażdżycowa zajmuje światło naczynia $\leq 50\%$ w angiografii tętnic wieńcowych. Warto jednak podkreślić, że ta

wartość odcięcia określa hemodynamiczne znaczenie zwężenia i jego wpływ na rezerwę wieńcową, natomiast nie dostarcza informacji o składzie zmiany miażdżycowej i jej stabilności. Wreszcie, nie powinno być żadnych innych klinicznie oczywistych przyczyn, które uzasadniałyby ostrą prezentację kliniczną. Zawał mięśnia sercowego typu MINOCA pomimo mniejszego związku z miażdżycą naczyń wieńcowych ma istotne obciążenie prognostyczne. MINOCA obejmuje szereg różnych etiologii i stanów patologicznych, dlatego identyfikacja choroby podstawowej ma kluczowe znaczenie dla postępowania z pacjentem. Zawał mięśnia sercowego związany z obturacją naczyń wieńcowych i MINOCA mają tylko niektóre wspólne czynniki ryzyka. Podczas gdy tradycyjne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego mają mniejszą częstość występowania u pacjentów z MINOCA, to atypowe czynniki takie jak np. lęk, depresja i choroby autoimmunologiczne – są znacznie częstsze w tej populacji. Inne stany – np. ciąża, choroby nowotworowe i terapia przeciwnowotworowa – mogą predysponować lub nawet indukować MINOCA poprzez złożone mechanizmy. Dowody na istnienie takich czynników ryzyka dla MINOCA są wciąż skąpe i sprzeczne, ponieważ nie istnieją żadne randomizowane, kontrolowane badania w tej dziedzinie.

Temat pracy jest niezwykle aktualny klinicznie i naukowo, a celem badań Doktorantki była charakterystyka pacjentów przyjętych z ostrym zawałem mięśnia sercowego typu MINOCA, ocena najczęstszych przyczyn i mechanizmów oraz analiza czynników ryzyka wpływających na rokowanie długoterminowe oraz porównanie rokowania pacjentów z grupy MINOCA z wybranymi ostrymi jednostkami chorobowymi przebiegającymi z martwicą mięśnia sercowego.

Doktorantka w dysertacji przedstawiła wyniki swoich badań, które zostały opublikowane w trzech - co należy podkreślić – bardzo dobrze impaktowanych czasopismach:

1. Jędrychowska M, Januszek R, Plens K, Surdacki A, Bartuś S, Dudek D. "Impact of sex on the follow-up course and predictors of clinical outcomes in patients hospitalised due to myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: a single-centre experience". *Kardiologia Polska*. 2019; 77: 198-206. (IF-1.874, MNiSW-100)
2. Jędrychowska M, Januszek R, Wańha W, Malinowski KP, Kunik P, Trznadel A, Bartuś J, Staszczak B, Januszek SM, Kameczura T, Wojakowski W, Surdacki A, Bartuś S. „Long-

Term Prognostic Significance of High-Sensitive Troponin I Increase during Hospital Stay in Patients with Acute Myocardial Infarction and Non-Obstructive Coronary Arteries". *Medicina (Kaunas)*. 2020; 56: 432. (IF-2.430, MNiSW-40)

3. Jędrychowska M, Januszek R, Wańha W, Malinowski KP, Wojakowski W, Bartuś K, Surdacki A, Dudek D, Bartuś S. „Long-term prognosis in patients suffering from myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries, ST-segment elevation myocardial infarction, infective myocarditis and tako-tsubo cardiomyopathy – all-cause mortality comparison. *Archives of Medical Science*. 2021. (IF-3.318, MNiSW-100)

Przedstawiona do recenzji rozprawa ma układ typowy dla rozprawy opartej na cyklu publikacji i składa się z wprowadzenia, wstępu, założeń i celu pracy, hipotez badawczych, materiału i metody, opisu punktów końcowych, opisu analizy statystycznej, podsumowania w języku polskim i języku angielskim oraz opublikowanych prac.

Wstęp bardzo dokładnie przedstawia zagadnienie ze szczególnym uwzględnieniem złożonej patogenezy MINOCA oraz wynikających z tego wyzwań diagnostycznych oraz klinicznych. Cele badania oraz hipotezy badawcze zostały jasno sformułowane. Wyniki prac przedstawione są klarownie i wyczerpująco. Zastosowane metody statystyczne - właściwie dobrane, referencyjne dla takich właśnie analiz. Sformułowane wnioski są dobrze udokumentowane i odpowiadają ściśle celom badania.

Artykuły opublikowane w ramach pracy doktorskiej zostały opracowane na podstawie prospektywnych analiz populacji pacjentów, którzy byli przyjęci do Pracowni Hemodynamiki Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie oraz Pracowni Hemodynamiki Oddziału Kardiologii Górnośląskiego Centrum Medycznego w Ochojcu w latach 2015-2019 z podejrzeniem zawału mięśnia sercowego i w wykonanej angiografii tętnic wieńcowych nie uwidoczniono zwężeń $\geq 50\%$ w tętnicach wieńcowych oraz z roboczym rozpoznaniem MINOCA.

W pierwszym artykule dokonano oceny wpływu płci na rokowanie u 134 pacjentów z zawałem serca typu MINOCA oraz identyfikacji czynników wpływających na częstość występowania poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo – naczyniowych w tej grupie chorych. Pacjenci z rozpoznaniem MINOCA stanowili 6.75% wśród wszystkich pacjentów przyjętych do pracowni hemodynamiki z rozpoznaniem zawału mięśnia sercowego, a rozpoznanie to występowało ponad dwukrotnie częściej u kobiet. Do najczęstszych

przyczyn w tej kohorcie należał zespół Takotsubo oraz zaburzenia rytmu serca. W obserwacji długoterminowej nie obserwowano istotnych różnic w zależności od płci w odniesieniu do częstości występowania predefiniowanych klinicznych punktów końcowych. Najważniejszym czynnikiem prognostycznym w odniesieniu do zgonu była liczba leukocytów, a dla MACCE hiperlipidemia oraz choroba zakrzepowo-zatorowa w wywiadzie.

W kolejnej pracy badaniem objęto 337 pacjentów przyjętych do szpitala, a celem była ocena związku między stężeniem uwolnionej troponiny w trakcie hospitalizacji, a występowaniem niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelnością w grupie pacjentów z MINOCA. W badaniu wykazano związek między maksymalnym stężeniem uwolnionej troponiny, śmiertelnością i częstością MACCE w grupie pacjentów MINOCA. Podobnie jak w poprzednim badaniu wykazano korzystny wpływ hiperlipidemii na ryzyko wystąpienia zgonu oraz MACCE co nazwane zostało już uprzednio „paradoksem hipercholesterolemii”.

W trzeciej pracy podczas 3-letniego okresu obserwacji porównano kliniczne czynniki prognostyczne pomiędzy pacjentami z rozpoznaniem STEMI ściany przedniej, MINOCA, kardiomiopatii takotsubo (TTC), infekcyjnego zapalenia mięśnia sercowego (IM). Pacjenci ze STEMI ściany przedniej mieli znacznie gorsze rokowanie pod względem częstości występowania MACCE w porównaniu do grup TTC, IM i MINOCA.

Oczywiście wyniki uzyskane przez Doktorantkę powinny zostać zweryfikowane na większych grupach pacjentów, a włączenie do analiz nowych biomarkerów stanu zapalnego oraz nieklasycznych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego mogłoby ujawnić kolejne potencjalne parametry, które posłużyłyby identyfikacji pacjentów o podwyższonym ryzyku zgonu i MACCE w przebiegu MINOCA.

Biorąc zatem pod uwagę wyniki przeprowadzonych przez Doktorantkę badań, proszę o ustosunkowanie się w trakcie publicznej obrony do trzech poniższych pytań, bazując na Jej eksperckiej wiedzy z tematu dysertacji:

1. Czy w świetle nabytej wiedzy, jak i szerokich badań literaturowych, Doktorantka widzi przesłanki do podjęcia dalszych badań nad znaczeniem nowych biomarkerów stanu zapalnego w tej populacji pacjenów? Jakie biomarkery zaproponowałaby Doktorantka jako najbardziej obiecujące?

2. Proszę o wytłumaczenie „paradoksu stężenia cholesterolu” i dlaczego potencjalnie w tej sytuacji klinicznej obserwuje się korzystny rokowniczy wpływ wysokiego stężenia cholesterolu?
3. Czy zdaniem Doktorantki, w oparciu o przeprowadzone badania oraz dotychczasowe publikacje, czy istnieją nieklasyczne czynniki ryzyka, które należałoby uwzględnić w przyszłych badaniach prowadzonych w populacji pacjentów z MINOCA?

Powyższe pytania, niezależnie od odpowiedzi, które na nie padną, nie zmieniają mojej niezwykle pozytywnej oceny tej dysertacji. Świadectwem roli i jakości przeprowadzonych przez Doktorantkę badań, są publikacje w szanowanych, wysoko impaktowanych czasopismach, a sumaryczny wysoki Impact Factor z przedstawionych prac – 7.622

Podsumowując zatem pracę Doktorantki oraz moją ocenę przedstawionej do recenzji rozprawy doktorskiej chciałbym gorąco pogratulować Doktorance oraz Promotorowi - Prof. dr. hab. med. Rafałowi Januszkowi tej niezwykle ważnej i interesującej dysertacji. Jednocześnie stwierdzam we wniosku końcowym, że rozprawa doktorska lek . **Magdaleny Jędrychowskiej p.t. „Ocena wybranych czynników ryzyka i rokowania u chorych z zawałem mięśnia sercowego bez istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych oraz porównanie z innymi zespołami chorobowymi o podobnym przebiegu klinicznym”** stanowi rzetelnie i samodzielnie przeprowadzone oryginalne badanie kliniczne, stąd też składam przed Wysoką Radą Dyscypliny Nauk Medycznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, która zaprosiła mnie do sporządzenia recenzji uchwałą z dnia 30.06.2022, wniosek o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu.

Oświadczam także, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 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 art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.).

ul. Banacha 1B

02-097 Warszawa

www.farmakologia.wum.edu.pl

tel.: +48 22 11 66 160

farmakologia@wum.edu.pl