



Warszawa, 05.12.2022

## Recenzja rozprawy doktorskiej

Lek. Konrad Stępień

**Tytuł pracy: „Zawał mięśnia sercowego bez istotnych zmian w tętnicach wieńcowych. Wybrane aspekty dotyczące patogenezy, diagnostyki, leczenia oraz wpływu na rokowanie odległe”**

Zawał mięśnia sercowego bez istotnych zmian w tętnicach wieńcowych (MINOCA, ang. *myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries*) jest nierzadkim obrazem angiograficznym wśród pacjentów przyjmowanych z rozpoznaniem zawału mięśnia sercowego (MI, ang. *myocardial infarction*), a wyniki dużych badań rejestrowych wskazują, że angiograficzne kryteria MINOCA spełnia około 5-15% wszystkich pacjentów z MI. Szczegółowe badania wskazują, iż za rozpoznaniem MINOCA kryje się heterogenna grupa jednostek chorobowych o niejednokrotnie złożonej etiopatogenezie. A w ostatnich latach co raz więcej uwagi poświęca się tej grupie pacjentów. Z jednej strony związane jest to z postępem technologicznym i wzrostem dostępności metod diagnostycznych (ocena mikrokrążenia wieńcowego, rezonans magnetycznych, IVUS/OCT), a także z obserwacją dotyczącą rokowania w tej grupie chorych. W niektórych badaniach wykazano, że rokowanie jest zbliżone jako u pacjentów z MI z istotnymi zwężeniami w tt. wieńcowych. Tym samym podjęta przez Doktoranta tematyka jest wysoce uzasadniona i znakomicie plasująca się we współczesnych nurtach badawczych dotyczących ostrych zespołów wieńcowych. Przedstawiona do recenzji dysertacja lek. Konrada Stępnia podejmuje zagadnienie badawcze dotyczące patomechanizmów i rokowania pacjentów z MINOCA.

Zasadnicza część dysertacji jest cyklem trzech prac opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych. Zgodnie z wymogami dla tego typu opracowań praca doktorska została opatrzona wprowadzeniem, określeniem celów pracy, charakterystyką wybranych materiałów i metod, omówieniem wyników przedstawionych w publikacjach, dyskusją oraz wnioskami, streszczeniem w języku polskim i angielskim, wykazem piśmiennictwa do opisu wtórnego opublikowanych prac obejmującego 30 pozycji, zgodą komisji bioetycznej, skanami trzech publikacji oraz oświadczeniami współautorów publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej. Całość pracy liczy 91 stron.

Wprowadzenie jest rzeczowe i syntetyczne. Doktorant w sposób kompetentny omawia epidemiologię i patofizjologię MINOCA, a następnie wprowadza w zagadnienia bezpośrednio poruszane w pracy doktorskiej, tj. rolę trombofilii w etiopatogenezie MINOCA, zagadnienie chronobiologii i efektu weekendu w kontekście występowania i skuteczności leczenia ostrych



zespołów wieńcowych oraz problem MINOCA u pacjentów z chorobą nowotworową. Wprowadzenie napisane jest w sposób logiczny, systematyczny i przejrzysty, a sposób w jaki Doktorant omawia poruszane zagadnienia świadczy o doskonałym przygotowaniu merytorycznym, niezbędnym dla prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia pracy badawczej. Zawarty materiał ma bezpośredni związek z tematem pracy i niewątpliwie potwierdza profesjonalne podejście do jakże trudnej tematyki badawczej, jak i właściwe przygotowanie kandydata do przewodu doktorskiego.

Cele pracy zostały przedstawione jasno i czytelnie. Doktorant sformułował następujące cele badawcze:

- ocena częstości występowania trombofilii u pacjentów z MINOCA w porównaniu do pacjentów z udarem kryptogennym i analiza ich znaczenia klinicznego
- określenie chronobiologii MINOCA i analizy wpływu efektu weekendu na rokowanie odległe
- określenie charakterystyki klinicznej oraz rokowania długoterminowego u pacjentów onkologicznych z MINOCA

Materiały i metodyka badania, a także charakterystyka kliniczna badanej populacji pacjentów zostały opisane w sposób klarowny i wyczerpujący.

Pierwsza praca z cyklu publikacji nosi tytuł *High prevalence of inherited thrombophilia and antiphospholipid syndrome in myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: Comparison with cryptogenic stroke* i została opublikowana w *International Journal of Cardiology* (IF = 3,229). Było to prospektywne badanie przekrojowe, w którym wzięło udział 84 pacjentów z MINOCA oraz 84 pacjentów z udarem kryptogennym (CS, ang. *cryptogenic stroke*). Pacjenci z MINOCA byli częściej płci męskiej, otyli, aktywnie palili tytoń oraz charakteryzowali się dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku MI w porównaniu z pacjentami z CS. Na podstawie wykonanego panelu trombofilii zostały rozpoznane u 23,8% pacjentów z MINOCA oraz u 15,5% z CS ( $P=0,17$ ). W obu grupach obserwowano zbliżony rozkład poszczególnych postaci trombofilii. Najczęstszą wrodzoną trombofilią diagnozowaną u pacjentów z MINOCA była mutacja czynnika V Leiden (14,3%). We wszystkich przypadkach pacjenci ci byli heterozygotami. Z kolei, zespół antyfosfolipidowy został rozpoznany u 15,5%. W pracy zaobserwowano rzadsze występowanie zespołu antyfosfolipidowego u pacjentów  $\leq 50$  roku życia (5,7% vs 32,3%,  $P=0,003$ ) oraz leczonych z powodu STEMI (2,5% vs 27,3%,  $P=0,002$ ). Tym samym Doktorant wykazał, że pacjenci z MINOCA charakteryzują się wysoką częstością występowania trombofilii, w tym zespołu antyfosfolipidowego, porównywalną do obserwowanej w populacji z CS, który jest uznanym wskazaniem do diagnostyki w kierunku stanów nadkrzepliwości. To pionierskie badanie poświęcone kompleksowemu oznaczeniu panelu trombofilii w MINOCA potwierdza jego znaczenie kliniczne i miejsce w aktualnych rekomendacjach.

Druga praca nosi tytuł *Worse long-term prognosis in myocardial infarction occurring at weekends or*



*public holidays with insight into myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries* i została opublikowana w *Polish Archives of Internal Medicine* (IF = 3,277). W tej pracy analizie poddano 865 pacjentów z rozpoznaniem MI w latach 2012 - 2017, u których została wykonana koronarografia. Spośród tej grupy 67 (7,7%) spełniało kryteria rozpoznania MINOCA. Rozpoznanie MINOCA było stawiane istotnie częściej w dni robocze. Pacjenci z MINOCA przyjmowani w dni nierobocze oraz dni robocze nie różnili się pod względem charakterystyki klinicznej, angiograficznej i laboratoryjnej. W obu grupach wyraźnie dominowało rozpoznanie NSTEMI. Grupy nie różniły się również długością trwania hospitalizacji. W obu grupach nie odnotowano zgonów wewnątrzszpitalnych. W obserwacji odległej nie obserwowano różnic w śmiertelności ogólnej pomiędzy pacjentami z MINOCA przyjętymi w dni nierobocze lub w dni robocze (22,2 vs 31%,  $P=0,35$ ). Doktorant wykazał, że rozpoznanie MINOCA było istotnie częściej stawiane w dni robocze. Co ważne, samo rozpoznanie MINOCA, w przeciwieństwie do faktu wystąpienia MI w dni nierobocze, nie było czynnikiem w sposób niezależny powiązany ze śmiertelnością odległą.

Trzecia i ostatnia praca z cyklu publikacji nosi tytuł *Clinical Characteristics and Long-Term Outcomes of MINOCA Accompanied by Active Cancer: A Retrospective Insight Into a Cardio-Oncology Center Registry* i została opublikowana w *Frontiers in Cardiovascular Medicine* (IF = 5,846). W tej pracy analizie poddano 1011 kolejnych pacjentów przyjętych z rozpoznaniem MI w latach 2012-2017. Spośród nich 72 (7,1%) spełniało kryteria rozpoznania MINOCA, a u 134 pacjentów (13,3%) zidentyfikowano aktywny proces nowotworowy. Rozpoznanie MINOCA było stawiane istotnie częściej u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową (15,7% vs. 5,8%,  $P<0,001$ ). W obu grupach MINOCA, częściej aniżeli w odpowiednich grupach MI-CAD, były reprezentowane kobiety, a w grupie pacjentów onkologicznych z MINOCA częściej odnotowano niedokrwistość (47,6% vs 21,6%,  $P<0,05$ ). W obu grupach MINOCA przeważało rozpoznanie NSTEMI. Przy wypisie zastosowano również podobne leczenie w tych podgrupach. Doktorant wykazał, że aktywny proces nowotworowy występuje istotnie częściej u pacjentów z MINOCA niż z MI-CAD. Po raz pierwszy zaprezentowano szczegółową charakterystykę onkologiczną pacjentów z MINOCA. W obu grupach MINOCA i MI-CAD występowanie aktywnej choroby nowotworowej wiązało się z bardzo wysoką śmiertelnością ogólną w obserwacji 5-letniej i było silnym, niezależnym czynnikiem pogarszającym rokowanie długoterminowe.

We Wnioskach i Dyskusji Doktorant podsumowuje całość prac badawczych i przedstawia zwięzłe konkluzje. Omówienie to jest poprawne i niezwykle syntetyczne, a wnioski są w pełni uzasadnione i świadczą o dużej wiedzy teoretycznej i praktycznej. Na szczególne podkreślenie zasługuje ich charakter kliniczny i praktyczny. Potwierdza to liczba cytowań - pierwsza publikacja została zacytowana już 20-krotnie (Clarivate Analytics, 04.12.22).

Po analizie pracy recenzentowi nasuwają się następujące pytania/uwagi:



- Dlaczego w pierwszej pracy kryterium włączenia stanowi czas wynoszący co najmniej 3 miesiące od incydentu (MINOCA, udar kryptogenny)?
- W drugiej i trzeciej pracy Doktorant wymienia zespół takotsubo jako formę MINOCA, jednakże obecnie takotsubo nie jest uważane za postać MINOCA.

Podsumowując, przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska przygotowana została w nowym trybie w oparciu o monotematyczny cykl trzech artykułów opublikowanych w międzynarodowych czasopismach naukowych indeksowanych w bazie PubMed oraz znajdujących się na liście Journal Citation Reports (Thomson Reuters, Clarivate Analytics) o łącznej punktacji IF = 12,352. Wszystkie publikacji poszerzają w sposób istotny naszą wiedzę o patomechanizmach i rokowaniu pacjentów z MINOCA.

Po wnikliwej lekturze dysertacji lek. Konrada Stępnia pt.: „Zawał mięśnia sercowego bez istotnych zmian w tętnicach wieńcowych. Wybrane aspekty dotyczące patogenezy, diagnostyki, leczenia oraz wpływu na rokowanie odległe”, oceniam ją bardzo wysoko. Jest to samodzielne, obszerne opracowanie materiału badawczego przy użyciu nowoczesnych metod, posiadające aspekty nowości oraz niekwestionowany wymiar praktyczny, co w przypadku pracy naukowej lekarza jest zaletą bezsprzeczną.

Biorąc pod uwagę powyższe stwierdzam, że oceniana praca lek. Konrada Stępnia w pełni spełnia wymogi formalne i kryteria zawarte w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. z 2021r, poz. 478). W związku z czym pozwalam sobie wystąpić do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego z wnioskiem o dopuszczenie lek. Konrada Stępnia do dalszych etapów postępowania o nadania stopnia doktora.

Jednocześnie wysoka ocena merytoryczna rozprawy, rzetelność badań i analiza jakości publikacji w renomowanych czasopismach skłaniają mnie do wystąpienia z wnioskiem do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

Z wyrazami szacunku,



dr hab. n. med. Jacek Bil  
specjalista kardiolog  
HIPERTENSJOLOG  
2452615