

Dr hab. n. med. Michał Hawranek
III Katedra i Klinika Kardiologii
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska
Śląskie Centrum Chorób Serca
Skłodowskiej-Curie 9, 41-800 Zabrze

Zabrze, 07.01.2023

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lekarza Konrada Stępnia

zatytułowanej

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

UWAGI WSTĘPNE

Przedstawiona praca doktorska pt. „Zawał mięśnia sercowego bez istotnych zmian w tętnicach wieńcowych. Wybrane aspekty dotyczące patogenezy, diagnostyki, leczenia oraz wpływu na rokowanie odległe” została przygotowana przez lek. Konrada Stępnia pod opieką naukową dr. hab. n. med. Jarosława Zalewskiego z Kliniki Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca UJ CM w Krakowie. Zawał mięśnia sercowego bez istotnych zmian w tętnicach wieńcowych, definiowany aktualnie przez brak stwierdzanych zwężeń $\geq 50\%$ w wykonanej koronarografii, jest niezadkim obrazem angiograficznym wśród pacjentów przyjmowanych z rozpoznaniem zawału mięśnia sercowego (MI, ang. myocardial infarction). U nawet 25% pacjentów z ACS w angiografii wieńcowej nie stwierdza się istotnego przewężenia w nasierdziowych tętnicach wieńcowych (MINOCA, ang. myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries). Jest to grupa pacjentów bardzo heterogennych, o bardzo zróżnicowanym rokowaniu, często równie poważnym jak NSTEMI czy STEMI.

W dotychczasowej literaturze istnieją sprzeczne dane dotyczące ich rokowania długoterminowego. Pasupathy i wsp. w przeglądzie systematycznym wskazują, że pacjenci z MINOCA charakteryzują się niższą roczną śmiertelnością ogólną w porównaniu do pacjentów z zawałem mięśnia sercowego ze zmianami w tętnicach wieńcowych (MI-CAD, ang. myocardial infarction and obstructive coronary artery disease) (4.7 vs 6.7%). Odmienne, bardziej niekorzystne sygnały płyną z rejestru SWEDEHEART, do którego włączono 9 092 pacjentów z MINOCA. W obserwacji 4.5-letniej istotne zdarzenia sercowo-naczyniowe wystąpiły u 24% pacjentów, a 14% z nich zmarło.

Szczegółowe badania wskazują, iż za rozpoznaniem MINOCA kryje się heterogenna grupa jednostek chorobowych o niejednokrotnie złożonej etiopatogenezie. Aktualnie potencjalne przyczyny prowadzące do MINOCA dzielimy na wieńcowe i pozawieńcowe. Przyczyny wieńcowe obejmują erozję/pęknięcie blaszki miażdżycowej, samoistne rozwarstwienie tętnicy wieńcowej, chorobą mikronaczyniową oraz spazmem tętnicy wieńcowej. Określenie tych przyczyn wymaga zastosowania

dotychczasowym metod diagnostycznych takich jak obrazowanie wewnątrzścięgnowe oraz ocena czynnościowa tętnic wieńcowych. Z kolei w grupie tych ostatnich przyczyn wyodrębniamy nieprawidłowości mięśnia sercowego oraz przyczyny pozasercowe. Heterogenność etiologiczną MINOCA potwierdzają ostatnie badania z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego serca. Sörensson i wsp. udowodnili, że wykorzystanie nowoczesnych technik rezonansu magnetycznego serca umożliwia ustalenie przyczyny MINOCA aż u prawie 80% pacjentów. Z tego powodu aktualne wytyczne poświęcone MINOCA zalecają traktowanie tego rozpoznania jako 'diagnozy roboczej' wymagającej dalszej specjalistycznej diagnostyki w oparciu o proponowane algorytmy. Wartość prognostyczna postępowania opartego na szczegółowych badaniach dodatkowych i w efekcie umożliwiającego personalizację farmakoterapii zostanie sprawdzona w rozpoczynanym badaniu PROMISE.

Dysponujemy obecnie dość dużą ilością danych dotyczących częstości występowania, charakterystyki oraz rokowania pacjentów z MINOCA. Niemniej jednak, nadal istnieje wiele obszarów wymagających dalszych badań, w tym dotyczących epidemiologii oraz schorzeń towarzyszących. Wobec powyższego, temat rozprawy doktorskiej jest aktualny i ważny z klinicznego punktu widzenia, pozwala bowiem na określenie roli istotnych czynników takich jak zaburzenia krzepnięcia, choroba nowotworowa w patogenezie MINOCA. Istotny również wydaje się aspekt związany ze stanem psychicznym pacjentów z MINOCA co może wpływać na częstość występowania tego schorzenia w zależności od cyklu dobowego. Weryfikacja założonych przez doktoranta hipotez badawczych może mieć istotne przełożenie na codzienną praktykę kliniczną.

OCENA FORMALNA

Praca doktorska ma postać 91-stronicowej monografii, włączając w to wprowadzenie, wykaz skrótów, wstęp, hipotezy badawcze i cele pracy, materiał, metody oraz podsumowanie wyników, dyskusję, streszczenie w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo, artykuły stanowiące cykl publikacji, opinie komisji bioetycznej oraz oświadczenia współautorów prac. Rozprawa doktorska została oparta oparta o cykl trzech spójnych tematycznie prac oryginalnych. Prace wchodzące w skład cyklu zostały opublikowane w czasopiśmie o wysokim współczynniku oddziaływania:

- 1.** Stepień K, Nowak K, Wypasek E, Zalewski J, Undas A. High prevalence of inherited thrombophilia and antiphospholipid syndrome in myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: Comparison with cryptogenic stroke." *Int J Cardiol.* 2019; 290: 1-6. doi:10.1016/j.ijcard.2019.05.037. IF=3.229; Punktacja MNiSW=100
- 2.** Stepień K, Nowak K, Nessler J, Zalewski J. Worse long-term prognosis in myocardial infarction occurring at weekends or public holidays with insight into myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries. *Pol Arch Intern Med.* 2020; 130: 942-952. doi:10.20452/pamw.15615. IF=3.277; Punktacja MNiSW=140
- 3.** Stepień K, Nowak K, Szlosarczyk B, Nessler J, Zalewski J. Clinical Characteristics and Long-Term Outcomes of MINOCA Accompanied by Active Cancer: A Retrospective Insight Into a

Łączny IF dla prac włączonych do cyklu wynosi 12.352 a punktacja MNiSW wynosi 280 punktów. Rozprawa zawiera oświadczenia autorów, niemniej jednak nie podano procentowego wkładu doktoranta w poszczególne prace.

Artykuły wchodzące w skład cyklu publikacji zawierają 4 ryciny i 8 tabel. Doktorant zebrał, wartościowe i aktualne piśmiennictwo – 30 pozycji (w pracach cyklu jest to odpowiednio 50, 46, i 47 pozycji piśmiennictwa). Większość pozycji piśmiennictwa cytowanych przez Doktoranta zostało opublikowanych w czasopiśmie anglojęzycznych o wysokim wskaźniku oddziaływania. O znaczeniu i aktualności tematu podjętego przez Doktoranta wskazuje fakt, że wiele pozycji piśmiennictwa pochodzi z ostatnich pięciu lat. Dodatkowo, praca 1 wchodząca w skład cyklu jest już szeroko cytowana w literaturze światowej (19 cytowań)

WSTĘP

Zawiera 4 strony, na których Doktorant w sposób bardzo zwięzły opisuje epidemiologię oraz patofizjologię MINOCA skupiając się na wybranych czynnikach, które stanowią temat poszczególnych prac wchodzących w skład cyklu. Wydaje się, że wstęp nie wyczerpuje tematu, nieco brakuje szerszego omówienie potencjalnych przyczyn oraz ścieżki diagnostycznej pacjentów z MINOCA uwzględniającej ocenę tętnic wieńcowych (obrazowanie, ocena czynnościowa). Niemniej jednak, wstęp w logiczny sposób prowadzi do przedłożenia hipotez badawczych oraz celów badania.

ZAŁOŻENIE I CELE PRACY

Hipotezy badawcze oraz cele pracy zostały przedstawione zwięźle. Doktorant przedstawił trzy hipotezy badawcze oraz trzy cele szczegółowe:

Hipotezy badawcze:

- 1) w grupie pacjentów z MINOCA stany nadkrzepliwości wrodzonej lub nabytej są częste
- 2) populacja pacjentów z MI leczonych w wolne od pracy lub pracujące dni tygodnia różni się i ma to wpływ na bezpośrednie i odległe efekty leczenia
- 3) MINOCA wiąże się z częstszym występowaniem aktywnej choroby nowotworowej, a to ma związek z rokowaniem długoterminowym

Cele pracy:

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

Uważam, że cele pracy są poprawnie sformułowane. Z uwagi na relatywnie niewielką liczbę opublikowanych badań obserwacyjnych w tym obszarze praca Doktoranta stanowi dobry początek bardzo ciekawego projektu, jest cennym uzupełnieniem badań klinicznych w ocenie przyczyn MINOCA. Dodatkowo wskazuje potencjalne kierunki badawcze związane z zaburzeniami krzepnięcia oraz chorobami nowotworowymi w zawale serca bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych.

PRACE TWORZĄCE CYKL PUBLIKACJI

Publikacja 1

Praca obejmuje 84 pacjentów leczonych w Klinice doktoranta od marca 2014 do października 2018 roku w ramach prospektywnego badania przekrojowego. Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono, że pacjenci z MINOCA charakteryzują się wysoką częstością występowania trombofilii, w tym APS, porównywalną do obserwowanej w populacji z CS, który jest uznanym wskazaniem do diagnostyki w kierunku stanów nadkrzepliwości. To badanie poświęcone oznaczeniu kompleksowego panelu trombofilii w MINOCA potwierdza jego znaczenie kliniczne i miejsce w aktualnych rekomendacjach, jak również wskazuje na potrzebę rozważenia wdrożenia długoterminowej antykoagulacji w niektórych nieprawidłowościach, zwłaszcza APS.

Przedstawiona analiza jest jedną z niewielu opublikowanych w tym zakresie. Stanowi cenne uzupełnienie wiedzy w zakresie MINOCA i z pewnością stanowi podstawę do dalszych projektów. O jej znaczeniu świadczy 19 cytowań przez literaturę światową.

Publikacja 2

W drugiej publikacji stanowiącej cykl monotematyczny przeanalizowano 865 kolejnych pacjentów przyjętych do Kliniki Doktoranta z rozpoznaniem MI w latach 2012 – 2017, u których została wykonana koronarografia. 642 (74.2%) pacjentów zostało przyjętych w WD, a 223 (25.8%) w NWD. Spośród tej grupy 67 (7.7%) spełniało kryteria rozpoznania MINOCA. Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono, że pomimo obserwowanego w ostatnich latach dynamicznego rozwoju sieci pracowni hemodynamicznych, pacjenci hospitalizowani w NWD charakteryzują się gorszym rokowaniem długoterminowym. Zaprezentowane wyniki po raz pierwszy wskazują, że zawał MINOCA był istotnie częściej diagnozowany w WD. Samo rozpoznanie MINOCA, w przeciwieństwie do faktu wystąpienia MI w NWD, nie było czynnikiem w sposób niezależny powiązany ze śmiertelnością odległą.

Wnioski z tej publikacji potwierdzają obecność „efektu weekendu” w całej analizowanej grupie, niemniej jednak nie wykazano związku z wystąpieniem MINOCA w dni nierobocze z rokowaniem. Publikacja jest cennym uzupełnieniem wiedzy w tym obszarze, ponieważ nadal nie określono co jednoznacznie wpływa na gorsze rokowanie pacjentów z zawałem serca leczonych w dni weekendowe.

Publikacja 3

Praca obejmuje 1011 kolejnych pacjentów leczonych w Klinice Doktoranta o profilu kardioonkologicznym z rozpoznaniem MI w latach 2012-2017, u których została wykonana koronarografia. Spośród nich 72 (7.1%) spełniało kryteria rozpoznania MINOCA. U 134 pacjentów (13.3%) zidentyfikowano aktywny proces nowotworowy. Przedstawione wyniki oparte o dane z rejestru kardioonkologicznego wskazują, 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.

Ostre zespoły wieńcowe u pacjentów ze schorzeniami nowotworowymi stanowią ogromne wyzwanie terapeutyczne. Przeprowadzona analiza wskazuje, że MINOCA występuje u takich pacjentów częściej niż u pacjentów bez choroby nowotworowej. Z całą pewnością jest to cenne uzupełnienie obecnego stanu wiedzy i może wpłynąć, na ścieżkę diagnostyczną pacjentów z MINOCA, również u pacjentów, u których wystąpienie MINOCA może wyprzedzać rozpoznanie choroby nowotworowej

Należy zaznaczyć, że prace wchodzące w skład rozprawy doktorskiej zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach międzynarodowych i zostały poddane krytycznej ocenie w ramach procesu publikacyjnego. Dodatkowo są już cytowane przez piśmiennictwo światowe co potwierdza poprawność przeprowadzonych analiz.

DYSKUSJA

Dyskusja zawarta jest na 4 stronach. Obejmuje jedynie podsumowanie uzyskanych wyników oraz, ich rozpoznawalność, walory, potencjalne perspektywy badawcze oraz ograniczenia. W swojej formie odbiega nieco od klasycznej dyskusji, niemniej jednak poszczególne aspekty są szczegółowo przedyskutowane w samych pracach będących podstawą cyklu. Sama dyskusja w rozprawie powinna jednak zawierać wybrane elementy komentarza w odniesieniu do uzyskanych wyników.

WNIOSKI

W rozprawie brak wydzielonego rozdziału opisującego wnioski odpowiadające na założone cele. Odpowiedź na cel pierwszy to praca pierwsza, na cel drugi praca druga oraz na cel trzeci odpowiada praca trzecia. Wnioski z prac odpowiadają na założone cele, niemniej jednak, z obowiązku recenzenta zaznaczam, że rozdział, który zawiera precyzyjną odpowiedź na założone cele powinien być elementem rozprawy doktorskiej.

Przedstawione powyżej uwagi po części wynikają z ciekawości naukowej recenzenta, a ponadto mają w większości mają charakter techniczny i edytorski. Nie mają wpływu na wysoką ocenę merytoryczną dysertacji. Zwraca uwagę brak dokładnej diagnostyki wewnątrzwieńcowej (obrazowanie, ocena czynnościowa), która jest jednym z elementów algorytmu diagnostycznego pacjentów z MINOCA. Powyższe zostało opisane przez Doktoranta w ograniczeniach przeprowadzonych analiz.

UWAGI KOŃCOWE

Stwierdzam, że oceniana rozprawa doktorska lek. Konrada Stępnia pt.: „Zawał mięśnia sercowego bez istotnych zmian w tętnicach wieńcowych. Wybrane aspekty dotyczące patogenezy, diagnostyki, leczenia oraz wpływu na rokowanie odległe” spełnia wymagania wyszczególnione w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytułach naukowych oraz stopniach i tytułach w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r., poz. 1789) i może być skierowana do publicznej obrony.

Podsumowując, uważam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Konrada Stępnia jest pracą wartościową pod względem naukowym, dobrze przygotowaną warsztatowo i wnosi elementy poznawcze w zakresie charakterystyki klinicznej, diagnostyki oraz wpływu zaburzeń krzepnięcia oraz schorzeń nowotworowych u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych w warunkach codziennej praktyki klinicznej. Dlatego też wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie o dopuszczenie lek. Konrada Stępnia do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, zważywszy na nowatorskie elementy poznawcze zawarte w recenzowanej dysertacji, a także potencjalne znaczenie praktyczne uzyskanych wyników zgłaszam wniosek o wyróżnienie pracy doktorskiej.

8198485
Dr hab. n. med.
Michał Hawranek
Specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG

