

Dr hab. n. med. Małgorzata Knapp

Klinika Kardiologii

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Białystok, 30.11.2022

Recenzja rozprawy doktorskiej

lek. Konrada Stępnia

pt. „Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. The selected aspects of pathogenesis, diagnosis, treatment and impact on long-term prognosis.”

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

Choroba niedokrwienna serca, a zwłaszcza najgroźniejsza jego manifestacja czyli ostry zespół wieńcowy (ACS – ang *acute coronary syndrom*) jest wiodącą przyczyną zgonów oraz inwalidztwa. Szczególną formą ACS jest zawał mięśnia sercowego bez istotnych zmian w tętnicach wieńcowych (MINOCA, ang. *myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries*), definiowany aktualnie przez brak stwierdzanych zwężeń $\geq 50\%$ w wykonanej koronarografii. Wyniki dużych badań rejestrowych wskazują, że angiograficzne kryteria MINOCA spełnia 1-13% wszystkich pacjentów z zawałem mięśnia sercowego (MI – *myocardial infarction*). Jest to heterogenna grupa jednostek chorobowych o niejednokrotnie złożonej etiopatogenezie. Jednym z proponowanych mechanizmów rozwoju MINOCA jest spontaniczne formowanie się zakrzepu w tętnicy wieńcowej z jego następową lizą na podłożu niezmięnionej intymy wieńcowej lub na niewidocznych angiograficznie dyskretnych zmianach. W literaturze można znaleźć dane, iż u 14% chorych z zawałem typu MINOCA występują trombofilie, a najczęstszą stwierdzaną nieprawidłowością jest mutacja czynnika V Leiden. W dostępnym piśmiennictwie istnieją sprzeczne dane dotyczące rokowania długoterminowego w tej grupie pacjentów.

Wyniki rejestru SWEDEHEART wskazują, że MINOCA występuje najczęściej rano (IRR, ang. *incidence rate ratio*, 1.70; 95% CI 1.63-1.84) oraz w poniedziałki (IRR, 1.28; 95% CI, 1.18-1.38), a rzadziej w weekendy. W literaturze opisywane jest zjawisko nazywane *efektem weekendu*. Zauważono pogorszenie rokowania pacjentów z MI przyjmowanych do szpitala w dni nierobocze.

Szczególną grupą chorych są pacjenci z MI i współistniejąca aktywną choroba nowotworową. Jest to populacja, w której nierzadko stawiane jest rozpoznanie MINOCA. Biorąc pod uwagę fakt, na zwiększone ryzyko tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w grupie pacjentów onkologicznych, kumulację czynników predysponujących do MINOCA, takich jak niedokrwistość (wzrost ryzyka zawału typu 2), stosowane leczenie onkologiczne (wzrost ryzyka skurczu nasierdziowych odcinków tętnic wieńcowych), duży ładunek stresu psychicznego i fizycznego (wzrost ryzyka TTS) oraz zwiększoną gotowość prozakrzepową, chorzy z nowotworem mogą być zaliczani do grupy podwyższonego ryzyka MINOCA.

Przedstawiona mi do recenzji dysertacja doktorska składa się z trzech oryginalnych prac naukowych, opublikowanych w prestiżowych czasopismach o łącznej punktacji MNiSW: 280 i IF: 12.352. We wszystkich publikacjach Doktorant jest pierwszym autorem.

1. ***“High prevalence of inherited thrombophilia and antiphospholipid syndrome in myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: Comparison with cryptogenic stroke.”*** Stepien K, Nowak K, Wypasek E, Zalewski J, Undas A. Int J Cardiol. 2019; 290: 1-6. doi:10.1016/j.ijcard.2019.05.037.

2. ***“Worse long-term prognosis in myocardial infarction occurring at weekends or public holidays with insight into myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries.”*** Stepien K, Nowak K, Nessler J, Zalewski J. Pol Arch Intern Med. 2020; 130: 942-952. doi:10.20452/pamw.15615.

3. ***“Clinical Characteristics and Long-Term Outcomes of MINOCA Accompanied by Active Cancer: A Retrospective Insight Into a Cardio-Oncology Center Registry.”*** Stepien K, Nowak K, Szlosarczyk B, Nessler J, Zalewski J. Front Cardiovasc Med. 2022; 9: 785246. doi:10.3389/fcvm.2022.785246.

Należy podkreślić, że prace zostały opublikowane w uznanych i cenionych czasopismach o zasięgu międzynarodowym, co potwierdza dużą wartość i znaczenie przedstawionych w rozprawie doktorskiej badań naukowych.

Rozprawa doktorska liczy ogółem 91 stron i ma typowy układ – składa się ze standardowych rozdziałów oraz streszczenia w języku polskim i angielskim. Uzupełniona jest o wykaz skrótów, kserokopii wymienionych publikacji oraz oświadczenia Doktoranta, podpisanego również przez współautorów prac o wkładzie własnym w powstanie publikacji.

Pracę oparto na hipotezach badawczych zakładających częste stany nadkrzepliwości w grupie chorych z MINOCA, częstszym występowaniem aktywnej choroby nowotworowej u pacjentów z MINOCA oraz negatywnym wpływem leczenia MI w dni wolne od pacy.

Celem dysertacji doktorskiej było:

- 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

Do pierwszego badania włączono 84 pacjentów leczonych w macierzystym Ośrodku Doktoranta, u których rozpoznano MINOCA. Grupę kontrolną stanowiło 84 chorych z udarem kryptogennym (CS – ang. *cryptogenic stroke*) potwierdzonym w badaniu obrazowym i udokumentowanym brakiem innej przyczyny.

Oceniano szereg parametrów wpływających na zaburzenia krzepnięcia: mutację genu czynnika V Leiden, osoczową aktywność białka C, poziom wolnego białka S, aktywność antytrombiny, zespół antyfosfolipidowy, poziom homocysteiny oraz lipoproteinę (a). Pacjenci w porównywanych grupach MINOCA i CS mieli podobną charakterystykę kliniczną oraz stosowane leczenie. 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 trombofilii, z wyjątkiem niższej częstości podwyższonego poziomu lipoproteiny (a) w grupie MINOCA (21.4 vs 39.3%, $P=0.012$). Najczęstszą wrodzoną trombofilią diagnozowaną u pacjentów z MINOCA była mutacja czynnika V

Leiden (14.3%). Pacjenci z MINOCA charakteryzują się wysoką częstością występowania trombofilii, w tym w zespole antyfosfolipidowym, porównywalną do obserwowanej w populacji z CS, który jest uznanym wskazaniem do diagnostyki w kierunku stanów nadkrzepliwości. Należy podkreślić pionierski charakter badania. Oznaczenie 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 w zespole antyfosfolipidowym.

W drugiej z cyklu publikacji oceniano 865 kolejnych pacjentów przyjętych z rozpoznaniem MI, u których wykonano koronarografię, w zależności od rodzaju dnia przyjęcia (dzień wolny od pracy lub typowy dzień roboczy). 7,7% analizowanej grupy spełniało kryteria rozpoznania MINOCA. Główny punkt końcowy stanowiła śmiertelność w obserwacji odległej. Pacjenci obu analizowanych grup nie różnili się pod względem ogólnej charakterystyki klinicznej. Nie obserwowano różnic w czasie trwania hospitalizacji oraz śmiertelności wewnątrzszpitalnej. U pacjentów poddanych PCI istotnie częściej stwierdzano niekompletną reperfuzję w grupie przyjętej w dni nierobocze (6.8 vs 1.6%; $P < 0.001$) przy braku różnic w doświadczeniu operatorów w obu grupach. Wyższa śmiertelność w grupie hospitalizowanej w dni nierobocze została zaobserwowana po upływie pierwszego roku od wypisu oraz w całym analizowanym okresie (nie stwierdzono różnic w pierwszym roku obserwacji). Z pacy wyciągnięto wniosek, że pacjenci hospitalizowani w dni nierobocze charakteryzują się gorszym rokowaniem długoterminowym. Zaprezentowane wyniki po raz pierwszy wskazują, że zawał MINOCA był istotnie częściej diagnozowany w dni robocze. Nie stwierdzono powiązania tego rozpoznania ze śmiertelnością odległą.

Trzecia publikacja dotyczyła pacjentów przyjętych z rozpoznaniem MI (łącznie analizowano 1011 pacjentów). Wśród analizowanej populacji u 134 zidentyfikowano aktywny proces nowotworowy. Oceniano czas trwania hospitalizacji oraz śmiertelność ogólną w obserwacji odległej. Przyczyny zgonów zostały pogrupowane na nowotworowe, sercowo-naczyniowe, inne (w większości dotyczące układu oddechowego) oraz nieznane. Rozpoznanie MINOCA było stawiane częściej u pacjentów z chorobą nowotworową. W prezentowanym badaniu 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.

Większość uzyskanych wyników oraz wyciągniętych na ich podstawie wniosków w sposób istotny poszerza dotychczasową wiedzę. Opracowane artykuły zostały opublikowane w ciągu ostatnich 3 lat, począwszy od 2019 roku. Publikacja 1 została zacytowana w przeglądach literatury poświęconych przedwczesnemu MI opublikowanym w *Journal of the American College of Cardiology* oraz MINOCA w *Current Atherosclerosis Reports*. Odnośnie chronobiologii do tej pory nie opublikowano nowych istotnych danych dotyczących efektu weekendu w MINOCA. Dotyczy to również również doniesień dotyczący MINOCA u pacjentów onkologicznych.

Doktorant zwrócił uwagę na pewne ograniczenia pracy - wyniki wymagają weryfikacji w większych kohortach, pogłębienia badań o badania neurobiologiczne u chorych z MINOCA (ocena poziomu leku, objętość istoty szarej w korze oczodołowo-czołowej) oraz użycia zaawansowanych technik obrazowych – rezonansu magnetycznego czy obrazowania wewnątrznaczyniowego w analizowanej populacji MINOCA.

Definiując hiperlipidemię Doktorant podał punkt odcięcia stężenia cholesterolu LDL na poziomie 100 mg/dl. Proszę o informację o jaką grupę pacjentów chodzi, gdyż inne wartości obowiązują u osób z niskim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, a inne po przebytych zawale serca.

Podsumowując rozprawa doktorska lekarza Konrada Stępnia pt.: „Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. The selected aspects of pathogenesis, diagnosis, treatment and impact on long-term prognosis.” spełnia warunki określone w ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym. Wnoszę zatem do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego wniosek o dopuszczenie lek. Konrada Stępnia do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie ze względu na znaczące aspekty poznawcze i praktyczne przeprowadzonych badań przedkładam wniosek o wyróżnienie recenzowanej rozprawy doktorskiej.

Dr hab. n. med. Małgorzata Knapp

