

Gdańsk 20.01.2022

**Ocena rozprawy doktorskiej lek. Marty Roczek-Janowskiej  
pt. „Wartość prognostyczna stężenia kopeptyny u chorych z zawałem serca”**

Choroba wieńcowa i jej powikłania pozostają wiodącą przyczyną zgonów w całej populacji człowieka. W Polsce, mimo istotnego postępu w zakresie prewencji pierwotnej oraz leczenia różnych postaci choroby wieńcowej i stosowania prewencji wtórnej choroby układu sercowo-naczyniowego na czele z chorobą wieńcową pozostają dominującą przyczyną zgonów. Ta sytuacja prawdopodobnie ulegnie jeszcze dalszemu utrwaleniu a nawet pogłębieniu ze względu na znaczące pogorszenie sytuacji zdrowotnej społeczeństwa wywołane pandemią COVID-19. Zdarzeniem niosącym największe ryzyko zgonu w chorobie wieńcowej jest wystąpienie ostrego zespołu wieńcowego z uniesieniem lub bez uniesienia odcinka ST (STEMI lub NSTEMI). Mimo, że zabiegi przezskórnych interwencji wieńcowych oraz intensywne farmakoterapia w okresie ostrym oraz w okresie prewencji wtórnej istotnie poprawiły rokowanie wczesne i długoterminowe w ostrych zespołach wieńcowych nadal śmiertelność zwłaszcza w okresie pierwszego roku od ostrego zawału serca pozostaje znacząco wysoka. Stąd poszukiwanie kolejnych czynników i markerów ryzyka niekorzystnych zdarzeń a zwłaszcza zgonu zarówno w okresie ostrym jak i po ostrym zespole wieńcowym pozostaje ważnym kierunkiem badań, których ostatecznym celem jest szczególna intensyfikacja działań prewencyjnych w najbardziej zagrożonej grupie pacjentów. W nurt tych niezwykle istotnych poszukiwań doskonale wpisują się badania podjęte przez lek. Martę Roczek-Janowską będące przedmiotem jej rozprawy doktorskiej pt. „Wartość prognostyczna stężenia kopeptyny u chorych z zawałem serca”, która powstała pod kierunkiem Prof. Krzysztofa Chżyńskiego w Klinice Intensywnej Terapii Kardiologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, wiodącej jednostki w kraju w obszarze leczenia pacjentów w ostrych stanach kardiologicznych w tym z ostrymi zespołami wieńcowymi.

Przedstawiona do recenzji praca obejmuje 135 stron wydruku zawierającego 21 tabel oraz 48 rycin i ma układ typowy dla rozpraw doktorskich; składa się ze wstępu wprowadzającego w problematykę pracy, sformułowania celu badań, opisu materiału i stosowanych metod, przedstawienia wyników, dyskusji, wniosków, wykazu piśmiennictwa

oraz syntetycznego streszczenia w języku polskim i angielskim. Na końcu rozprawy umieszczono wykaz w pełni wykorzystanego i właściwie przytoczonego piśmiennictwa. Większość z 158 cytowanych prac została opublikowana w ostatnim pięcioleciu. Projekt badania uzyskał zgodę Komisji Bioetyki UM w Łodzi (uchwała nr RNN/217/13/KE z 16 lipca 2013 roku).

Wstęp został poprzedzony wykazem tabel i rycin oraz skrótów używanych w tekście, co znacznie ułatwia lekturę rozprawy. We wstępie lek. Marta Roczek-Janowska przedstawia w sposób syntetyczny definicję, aktualny podział oraz epidemiologię ostrego zawału serca. Szczegółowo omawia rolę diagnostykę i leczenie w zawale serca STEMI i NSTEMI. Dokonuje przeglądu markerów oraz skal ryzyka stosowanych dla oceny rokowania u pacjentów z ostrym zawałem serca. W kolejnej części wstępu Autorka omawia grupy biochemicznych markerów ryzyka niekorzystnego rokowania po ostrym zawale serca. Z bardzo dużym zainteresowaniem zapoznałem się z tekstem dotyczącym Wazopresyny w ustroju człowieka ze szczególnym uwzględnieniem jego roli w patogenezie schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Doktorantka Szczegółowo omawia właściwości nieaktywnej biologicznie kopeptyny, która powstaje w ilościach stechiometrycznych z tego samego prekursora peptydowego co wazopresyna. Co niezwykle ważne kopeptyna jest dużo stabilniejsza i łatwiejsza do oznaczania niż wazopresyna, co czyni ją znacznie lepszym kandydatem na marker aktywności układu wazopresynoergicznego. Doktorantka dokonuje przeglądu aktualnego stanu wiedzy w zakresie możliwości stosowania stężenia kopeptyny jako markera ryzyka w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego i nie tylko. Wstęp bardzo dobrze wprowadza czytelnika w problematykę rozprawy oraz uzasadnia główny cel podjętych badań, którym była ocena przydatności oznaczania stężenia kopeptyny w przewidywaniu wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) u pacjentów z pierwszym w życiu zawałem serca leczonych przezskórną angioplastyką wieńcową (PCI). Dodatkowo Doktorantka sformułowała cele szczegółowe, które obejmowały: ocenę zmienności w czasie stężeń kopeptyny u chorych z ostrym zawałem serca leczonym PCI, ocenę zależności między stężeniem kopeptyny a czynnikami ryzyka choroby wieńcowej, stężeniem klasycznych markerów martwicy mięśnia sercowego, obrazem angiograficznym tętnic wieńcowych, przebiegiem klinicznym zawału i wystąpieniem powikłań, stopniem pozawałowej dysfunkcji lewej komory serca oraz porównanie wartości prognostycznych kopeptyny i innych czynników ryzyka w rokowaniu odległym .

W rozdziale „Materiał i metodyka” Autorka starannie opisuje kryteria rekrutacji do badania 100 osób obojga płci, kolejnych pacjentów z zawałem serca STEMI lub NSTEMI leczonych w Klinice Intensywnej Terapii Kardiologicznej UM w Łodzi w latach 2013-2015. Właściwie dobrane kryteria włączenia i wyłączenia z badania, umożliwiają poprawną interpretację uzyskanych wyników i w konsekwencji pozwalają na realizację postawionych celów badawczych. Wszystkie osoby włączone do badania wyraziły świadomą, pisemną zgodę na udział. W dalszej części rozdziału Doktorantka opisuje metodologię oceny klinicznej ze szczególnym uwzględnieniem badania przedmiotowego, podmiotowego, oceny elektrokardiograficznej, oceny angiograficznej tętnic wieńcowych, oceny echokardiograficznej oraz wykonania rutynowych oznaczeń biochemicznych. Szczegółowo omówiono metodologię oznaczania stężenia kopeptyny w osoczu. W obserwacji odległej, na podstawie rozmowy telefonicznej z pacjentem lub jego bliskim oceniano częstość wystąpienia złożonego punktu końcowego: kolejnego zawału mięśnia sercowego, konieczności ponownej, nieplanowej rewaskularyzacji, udaru mózgu, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. W sposób w pełni wyczerpujący przedstawiono metody analizy statystycznej. Stosowane w pracy metody kliniczne, biochemiczne i statystyczne są nowoczesne i adekwatne dla rozwiązania będących przedmiotem niniejszej rozprawy problemów badawczych.

W kolejnej części pracy lek. Marta Roczek-Janowska prezentuje uzyskane wyniki w sposób uporządkowany i adekwatny do sformułowanych celów ilustrując je właściwie dobranymi tabelami i rycinami. Należy podkreślić staranność i przejrzystość tabel i rycin, które ułatwiają zapoznanie się czytającego rozprawę z najważniejszymi wynikami. We wstępnej części wyników Doktorantka prezentuje statystykę opisową badanej grupy. Ważną część wyników stanowi prezentacja dynamiki stężenia kopeptyny u pacjentów w ostrej fazie zawału serca. Należy zwrócić uwagę na dużą indywidualną zmienność tych stężeń oraz obserwowane zarówno wzrosty jak i spadki stężenia kopeptyny między pierwszą a piątą dobą zawału. Jednak stężenie kopeptyny jest wyższe u chorych z NSTEMI niż u chorych ze STEMI i u większości chorych obserwuje się istotny wzrost stężenia kopeptyny. Co niezwykle ciekawe wysokie stężenie kopeptyny w pierwszych godzinach zawału pozwala wyróżnić pacjentów zagrożonych napadem migotania przedsionków. Jedną jako najbardziej istotne z punktu widzenia poznawczego jak i potencjalnej przydatności klinicznej uważam stwierdzenie, iż wartość stężenia kopeptyny w pierwszych godzinach zawału serca nie jest pomocny w przewidywaniu niekorzystnych zdarzeń wieńcowych, natomiast różnica stężeń pomiędzy 4 lub 5 dobą a pierwszą dobą zawału pozwala wyróżnić chorych zagrożonych kolejną nieplanowaną

wcześniej rewaskularyzacją. Co więcej wysokie stężenie kopeptyny w 4/5 dobie zawału podobnie jak obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory pozwalają wyróżnić chorych zagrożonych niekorzystnym rokowaniem odległym (wystąpienie MACE w obserwacji 12-miesięcznej).

Dyskusja jest bardzo rzeczowa, wnikliwa i krytyczna, oparta o aktualną literaturę. Została podzielona na części koncentrujące się na kolejnych analizowanych parametrach klinicznych, laboratoryjnych i analizie zdarzeń w obserwacji odległej w kontekście stężenia kopeptyny. Własne wyniki Doktorantka umiejętnie konfrontuje z wynikami aktualnych badań dotyczących czynników wpływających na rokowanie w grupie pacjentów z ostrym zawałem serca. Ta część rozprawy w pełni ukazuje dobre zorientowanie Doktorantki w aktualnej literaturze dotyczącej skomplikowanej problematyki wykorzystania markerów biochemicznych dla oceny ryzyka krótko i długoterminowego w ostrych zespołach wieńcowych. Należy zwrócić uwagę na krytycyzm Autorki wobec wyników własnych i świadomość ograniczeń przeprowadzonego badania, które zostały omówione szczegółowo w odrębnym podrozdziale dyskusji.

Kolejny rozdział obejmuje szczegółowe wnioski, które w mojej ocenie stanowią właściwie podsumowanie najistotniejszych obserwacji i wyników. Doktorantka sformułowała wniosek główny stwierdzając, że stężenie kopeptyny u chorych z pierwszym w życiu zawałem serca leczonym przezskórną angioplastyką wieńcową ma znaczenie prognostyczne dla wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowo naczyniowych w obserwacji odległej. W mojej ocenie, przy pełnej świadomości Doktorantki najważniejszych ograniczeń przeprowadzonego badania czyli niskiej liczebności i heterogenności grupy w moim odczuciu ostateczny wniosek powinien być sformułowany nieco ostrożniej. Kopeptyna może mieć znaczenie prognostyczne w badanej populacji jednak to w moim odczuciu wymaga weryfikacji w badaniu prospektywnym o większej liczebności grupy. Powyższe stwierdzenie w żaden sposób nie umniejsza wysokiej wartości poznawczej uzyskanych przez Doktorantkę wyników.

W moim głębokim przekonaniu praca doktorska lek. Marty Roczek-Janowskiej stanowi oryginalne opracowanie i wnosi istotny wkład w rozwój wiedzy o chorobie wieńcowej serca i ostrym zawałe. Rozprawa spełnia w pełni wszystkie przewidziane Ustawą wymogi dla uzyskania stopnia doktora w zakresie nauk medycznych. Uzyskane wyniki istotnie poszerzają naszą wiedzę na temat aktualnego rokowania pacjentów z zawałem serca leczonych zgodnie z obowiązującymi zaleceniami. Przedstawiona do recenzji rozprawa dowodzi, że Doktorantka ma szeroką wiedzę kliniczną z zakresu choroby wieńcowej oraz jest dobrze przygotowana

merytorycznie do prowadzenia badań. W moim głębokim przekonaniu praca lek. Marty Roczek-Janowskiej spełnia wszelkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim. Wnoszę, zatem o dopuszczenie lek. Marty do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



prof. dr hab. med. Marcin Gruchała

kierownik I Katedry i Kliniki Kardiologii GUMed