

Prof. dr hab. n. med. Marek Gierlotka
Klinika Kardiologii Instytutu Nauk Medycznych
Wydział Lekarski, Uniwersytet Opolski
Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Opolu
Al. Wincentego Witosa 26, 45-401 Opole

Opole, 27 grudzień 2021r.

Recenzja pracy na stopień doktora nauk medycznych
lekarz Marty Roczek-Janowskiej
„Wartość prognostyczna stężenia kopeptyny u chorych z zawałem serca leczonym
przezskórną angioplastyką wieńcową”

Choroby układu krążenia, w tym między innymi choroba wieńcowa wraz z jej najgroźniejszą postacią jaką jest zawał serca, stanowią nadal najczęstszą przyczynę umieralności w Polsce. Dzięki rozwojowi technik inwazyjnych, wraz z 24-godzinny dostępem do koronarografii i angioplastyki, a także nowoczesnej intensywnej terapii kardiologicznej, udało się znacząco obniżyć śmiertelność szpitalną i poszpitalną z powodu ostrych zespołów wieńcowych. Podjęte w ostatnich latach działania intensyfikujące i koordynujące profilaktykę wtórną po zawale serca prowadzą do dalszej poprawy rokowania odległego po zawale serca. Tym niemniej zapadalność na ostre zespoły wieńcowe, jak również śmiertelność przedszpitalna, nadal utrzymują się na wysokim poziomie. W związku z tym niezwykle ważna jest identyfikacja zarówno czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego jak i markerów, które pozwoliłyby na wyłonienie osób szczególnie zagrożonych na wczesnym etapie choroby i wprowadzenie w konsekwencji odpowiednich, ukierunkowanych działań prewencyjnych.

Poszukiwanie biomarkerów potencjalnie przydatnych we wczesnej diagnostyce i stratyfikacji ryzyka jest istotnym zagadnieniem badawczym również w kontekście ciągłego postępu jaki widzimy w diagnostyce i terapii zawału serca. Pomimo podejmowanych działań nie udaje się wciąż w satysfakcjonującym nas stopniu ograniczyć częstości występowania ponownych zawałów serca jak i groźnych bądź uciążliwych arytmii czy w końcu pozawałowej niewydolności serca i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Dlatego temat podjęty przez lek. Martę Roczek-Janowską w swojej rozprawie doktorskiej jest aktualny i ważny w kontekście poszukiwania potencjalnych dodatkowych metod diagnostycznych w prognozowaniu powikłań i konsekwencji zawału serca.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska liczy 135 stron i zawiera typowy dla tego rodzaju opracowań układ rozdziałów: wstęp, cel pracy, materiał i metodykę, wyniki wraz z ich omówieniem w formie dyskusji oraz wnioski. Rozprawa zawiera również 48 dobrze wykonanych, kolorowych rycin oraz 21 czytelnych tabel, a także liczący 158 pozycji wykaz dobrze dobranego, aktualnego piśmiennictwa z ostatnich lat. Całość przygotowana jest starannie i bardzo klarownie.

We wstępie Doktorantka zwięźle, ale wyczerpująco, przedstawia aktualne dane dotyczące epidemiologii, patofizjologii, diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych ze szczególnym uwzględnieniem zawału serca. Rzeczowo omawia aktualne doniesienia związane z rokowaniem po zawale serca i porusza aspekt stratyfikacji ryzyka. W naturalny sposób przechodzi do tematu nowych biomarkerów, związanych z procesami zapalnymi, biomechaniką mięśnia sercowego i aktywacją neurohormonalną po czym koncentruje się na kopeptynie, będącej badaniem przez Doktorantkę biomarkerem. Szczegółowo omawia jej powstawanie oraz bezpośredni związek z wazopresyną a następnie wyniki badań nad oznaczaniem kopeptyny w różnych stanach chorobowych i wnioski z nich płynące. W przypadku ostrych zespołów wieńcowych lek. Marta Mroczek-Janowska podkreśla, że wyniki badań nie są spójne i wciąż istnieje wiele kontrowersji związanych z wykorzystaniem kopeptyny w diagnostyce i stratyfikacji ryzyka w zawale serca.

Wstęp jest napisany przejrzysto, a sposób przedstawienia problemu wskazuje na właściwą wiedzę i wyraźnie sygnalizuje zainteresowania badawcze Doktorantki. Autorka potrafi stosownie selekcjonować informacje o istotnym znaczeniu dla analizowanego problemu i odpowiednio dobiera pozycje piśmiennictwa.

Skonstruowane w logiczny sposób wprowadzenie do tematu doprowadza do wysunięcia szczegółowych celów podjętych przez Doktorantkę badań, w tym celu głównego, jakim jest ocena wartości rokowniczej kopeptyny w przewidywaniu wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) u pacjentów z pierwszym w życiu zawałem serca leczonych przezskórną angioplastyką wieńcową, oraz siedmiu celów szczegółowych, które zdaniem recenzenta są istotne dla poszerzenia naszej wiedzy o potencjalnej przydatności oznaczeń kopeptyny w zawale serca, a są to: (1) ocena zmienności

w czasie stężeń kopeptyny u chorych z ostrym zawałem serca leczonych przezskórną angioplastyką wieńcową, (2) ocena zależności pomiędzy klasycznymi czynnikami ryzyka choroby wieńcowej a stężeniem kopeptyny, (3) poszukiwanie zależności pomiędzy stężeniem klasycznych markerów martwicy mięśnia sercowego a stężeniem kopeptyny, (4) poszukiwanie zależności pomiędzy stężeniem kopeptyny a obrazem angiograficznym tętnic wieńcowych, (5)) poszukiwanie zależności pomiędzy stężeniem kopeptyny a przebiegiem klinicznym ostrego zawału serca i wystąpieniem powikłań, (6) analiza korelacji pomiędzy stężeniem kopeptyny a stopniem pozawałowej dysfunkcji lewej komory serca, oraz (7) porównanie wartości prognostycznych kopeptyny i innych czynników ryzyka w rokowaniu odległym u pacjentów z zawałem serca.

Następnie lek. Marta Roczek-Janowska przedstawia założenia metodyczne pracy w tym kryteria włączenia i wyłączenia z badania, które zdaniem recenzenta zostały dobrze zdefiniowane w aspekcie stawianych pracy celom. W szczególności, do prospektywnej analizy włączyła ona 100 kolejnych dorosłych chorych rasy kaukaskiej z pierwszym w życiu zawałem serca STEMI lub NSTEMI, hospitalizowanych w Klinice ITK UM w Łodzi w latach 2013-2015. Doktorantka dokładnie, ale w sposób przystępny i przejrzysty, opisuje zastosowaną metodykę wykonywanych badań, w tym oznaczeń kopeptyny, oraz stosowane definicje jak i sposób zbierania informacji o losach odległych chorych z ciągu 12-tu miesięcy po zawale serca. Dobór grupy badawczej oraz zastosowane w pracy metody statystyczne należy uznać za poprawne. Protokół badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyki UM w Łodzi.

W oparciu o przeprowadzone analizy Doktorantka wykazała między innymi, że stężenie kopeptyny rośnie w zawale serca pomiędzy pierwszą i piątą dobą i wzrost ten dotyczy większości chorych. Nie stwierdziła istotnych zależności pomiędzy klasycznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowymi i stopniem zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych (poza nikotynizmem) a stężeniami kopeptyny, jak również zależności stężeń kopeptyny od różnych parametrów okresu wewnątrzzpitalnego, w tym stopnia upośledzenia funkcji skurczowej lewej komory serca, klasy Killipa-Kimballa czy klasy NYHA przy wypisie. Okazało się natomiast, że wysokie stężenie kopeptyny pozwalało przewidzieć wystąpienie napadu migotania przedsionków podczas hospitalizacji. Ponadto, co ciekawe, kopeptyna nie korelowała istotnie i znacząco zarówno z poziomem troponiny przy przyjęciu jak i z poziomem NT-pro-BNP. W tym aspekcie bardzo ważna zdaniem recenzenta

jest uzyskana przez lek. Martę Roczek-Janowską zależność, potwierdzona w analizie wieloczynnikowej, pomiędzy wysokim stężeniem kopeptyny w 4.-5. dobie zawału serca a częstością wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji 12-to miesięcznej ocenianych łącznie, takich jak zgon, udar mózgu, zawał serca lub nieplanowana rewaskularyzacja wieńcowa. Wskazuje to na potencjalną przydatność oznaczania kopeptyny w zawale serca w aspekcie stratyfikacji ryzyka jak i możliwość włączenia jej w skalę ryzyka, co na pewno musi być zwalidowane na większych grupach chorych. Pragnę dodatkowo podkreślić, że przyjęte w metodyce badania dwukrotne oznaczenie stężenia kopeptyny pozwoliło ocenić nie tylko dynamikę badanego markera, ale również istotnie zwiększyć możliwości oceny związku kopeptyny z wybranymi przez Doktorantkę parametrami.

Następnie lek. Marta Roczek-Janowska przeprowadza dyskusję, gdzie wnikliwie, dobrze i wyczerpująco omawia każdy z analizowanych aspektów uzyskanych wyników w rozprawie doktorskiej. Świadczy to o dobrym przygotowaniu merytorycznym w zakresie prezentowanego tematu rozprawy. Sposób, w jaki przedstawia i interpretuje zagadnienie dotyczące podobieństw i różnic w uzyskanych wynikach jest logiczny i przejrzysty, oparty o właściwie dobraną literaturę, co dodatkowo podnosi wartość pracy. Na końcu dyskusji Doktorantka uczciwie i krytycznie przedstawia ograniczenia badania jednoośrodkowego o stosunkowo niewielkiej liczebności, co świadczy o jej dojrzałości naukowej.

Na podstawie uzyskanych wyników Doktorantka sformułowała 10 szczegółowych wniosków, które odpowiadają na postawione w pracy cele szczegółowe i są w pewnym sensie powtórzeniem uzyskanych wyników z ich interpretacją oraz wiosek główny podparty w pełni wynikami przedstawionych analiz, że stężenie kopeptyny u chorych z pierwszym w życiu zawałem serca leczonych przezskórną angioplastyką wieńcową ma znaczenie prognostyczne dla wystąpienia niepożądanych zdarzeń.

Lektura pracy doktorskiej lek. Marty Roczek-Janowskiej nasuwa mi dwa pytania:

- Dlaczego nikotynizm jest związany z ze stężeniem kopeptyny w zawale serca a inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowe nie są? czy jest jakaś hipoteza?
- Dlaczego stężenie kopeptyny pozwala przewidzieć wystąpienie migotania przedsionków podczas hospitalizacji, choć nie jest skorelowane z parametrami laboratoryjnymi, innymi markerami jak i z funkcją skurczową lewej komory serca oraz wydolnością oceniana w skali NYHA?

Przedstawione powyżej pytania są bardziej konsekwencją uzyskanych przez Doktorantkę wyników i próbą zgłębienia tematu i nie umniejszają w żadnym stopniu dokonań lek. Marty Roczek-Janowskiej jak i dużej wartości poznawczej przedstawionej rozprawy doktorskiej. Jest on wysoce oryginalny oraz interesujący zarówno z naukowego jak i praktycznego punktu widzenia. Całokształt rozprawy doktorskiej oceniam pozytywnie i wysoko.

Podsumowując, w mojej ocenie przedstawiona rozprawa doktorska lek. Marty Roczek-Janowskiej spełnia wszystkie warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.). Dlatego z pełnym przekonaniem wnoszę do Wysockiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lekarz Marty Roczek-Janowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

