

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Karoliny Idzikowskiej

Tytuł rozprawy doktorskiej:

„Wartość diagnostyczna i prognostyczna stężenia MR-proANP u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym.”

W krajach rozwiniętych choroba niedokrwienna serca jest najczęstszą spośród schorzeń układu krążenia, a zawał serca (MI) wciąż pozostaje najczęstszą przyczyną zgonów. Pomimo stosowanych nowoczesnych, inwazyjnych metod leczenia, nadal obserwuje się istotny odsetek powikłań MI. W związku z powyższym niezbędne jest prowadzenie badań, których celem jest poszukiwanie markerów posiadających wartość prognostyczną u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego. Badania nad markerami mogą przyczynić się do wyodrębnienia chorych z MI narażonych na wystąpienie poważnych zdarzeń sercowych, ustalenia dalszego sposobu postępowania i wdrożenia odpowiednich działań, a w konsekwencji do redukcji powikłań.

W tym aspekcie badania dotyczące peptydów natriuretycznych i ich związku z patogenezą świeżego zawału serca i powikłań z nim związanych otwierają nowe możliwości nie tylko diagnostyczne, ale również prognostyczne.

Peptydy natriuretyczne to grupa peptydów o właściwościach natriuretycznych, diuretycznych i rozluźniających mięśnie gładkie. Kliniczne efekty ich działania są wielokierunkowe. Utrzymują prawidłowe ciśnienie krwi oraz objętość krwi krążącej poprzez zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego serca oraz rozszerzenie naczyń krwionośnych. Na poziomie nerek doprowadzają do zwiększenia przesączania kłębuszkowego i wielkości filtracji kłębuszkowej, zaś w cewkach nerkowych zmniejszają wchłanianie zwrotne sodu, tym samym doprowadzając do natriurezy. Hamują również wydzielanie reniny, angiotensyny i aldosteronu. Dodatkowo zwiększają przepuszczalność ściany naczyniowej i nasilają przesunięcie płynu z przedziału wewnątrznaczyniowego do zewnątrznaczyniowego, co nasila efekt hipotensyjny wywołany natriurezą i rozszerzeniem naczyń.

Oznaczanie stężenia peptydów natriuretycznych jest szeroko stosowane w kardiologii w diagnostyce i monitorowaniu leczenia niewydolności serca (HF), choć nie są to markery specyficzne dla jednego schorzenia. Ich stężenie może wzrastać w wielu jednostkach chorobowych, m.in. w zawale serca, wadach zastawkowych, migotaniu przedsionków (FA),

nadciśnieniu tętniczym, a także w niewydolności nerek, chorobach płuc, czy nadczynności tarczycy.

W rutynowej diagnostyce niewydolności serca wykorzystywane jest stężenie BNP lub NT-proBNP. Użytecznym okazało się także oznaczanie stężenia MR-proANP (środkowy fragment przedsionkowego propeptydu natriuretycznego typu A), który powstaje podczas przekształcania preproANP do ANP i cechuje się większą stabilnością. W chwili obecnej, zgodnie z wytycznymi ESC, oznaczanie stężenia rekomendowane jest do diagnostyki ostrej niewydolności serca.

Powyższe dane sugerują możliwy związek pomiędzy wartościami peptydów natriuretycznych a zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Jednak ich zastosowanie kliniczne jako nowych markerów prognostycznych u pacjentów ze świeżym zawałem serca, także w aspekcie badań porównujących znaczenie poszczególnych biomarkerów między sobą, wymaga wciąż dalszych badań. Niniejsza praca doktorska jest próbą znalezienia odpowiedzi na pytanie, czy oznaczanie stężenia MR-proANP może mieć znaczenie prognostyczne u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego. W związku z powyższym temat podjęty przez lek. Karolinę Idzikowską wydaje się być jak najbardziej istotny i aktualny.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska składa się z cyklu dwóch prac oryginalnych oraz jednej przeglądowej, w których dokonano oceny znaczenia MR-proANP u chorych ze świeżym zawałem serca.

W skład cyklu prac wchodzi następujące artykuły:

1. **Idzikowska K, Zielińska M.** Midregional pro-atrial natriuretic peptide, an important member of the natriuretic peptide family: potential role in diagnosis and prognosis of cardiovascular disease. *J Int Med Res.* 2018 Aug;46(8):3017-3029. doi: 10.1177/0300060518786907 (IF 1,351; MNiSW 40pkt)
2. **Idzikowska K, Kacprzak M, Zielińska M.** MR-proANP level predicts new onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction. *Biomarkers.* 2020 Nov;25(7):573-577. doi: 10.1080/1354750X.2020.1814414 (IF 2,658; MNiSW 70pkt)
3. **Idzikowska K, Kacprzak M, Zielińska M.** The prognostic value of cardiac biomarkers in patients with acute myocardial infarction during and after hospitalization. *Reviews in Cardiovascular Medicine.* 2022; 23(9): 320. doi: 10.31083/j.rcm2309320 (IF 4,430; MNiSW 40pkt)

Łączny Impact Factor publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej wynosi **8,439**. Całkowita liczba punktów za publikacje stanowiące rozprawę doktorską, według listy

czasopism punktowanych Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego wynosi 150. We wszystkich publikacjach składających się na cykl będący podstawą rozprawy Doktorantka jest pierwszym autorem i zgodnie z załączonymi oświadczeniami miała wiodący udział w ich przygotowaniu. Lek. Karolina Idzikowska miała indywidualny wkład w tworzenie koncepcji badań, wykonanie części eksperymentalnej i opracowanie wyników. Rozprawa doktorska stanowi natomiast cenne podsumowanie i uzupełnienie opublikowanych artykułów.

Układ rozprawy doktorskiej jest zgodny z normami przyjętymi dla tego typu opracowań. Został przygotowany w sposób uporządkowany i przejrzysty. Praca liczy 64 strony i składa się z następujących rozdziałów: 1. Wykaz skrótów; 2. Dorobek naukowy, czyli wykaz publikacji wchodzących w skład pracy doktorskiej; 3. Wstęp; 4. Uzasadnienie i cele badawcze; 5. Publikacje stanowiące rozprawę doktorską; 6. Oświadczenia współautorów; 7. Podsumowanie; 8. Wnioski; 9. Streszczenie w języku polskim; 10. Streszczenie w języku angielskim; 11. Piśmiennictwo liczące 38 pozycji.

W przedstawionej mi do recenzji dyzertacji Doktorantka w krótkim wstępie przedstawia definicję, podział, patogenezę oraz czynniki ryzyka ostrego zespołu wieńcowego. Omawia diagnostyczną i prognostyczną rolę biomarkerów, ze szczególnym uwzględnieniem peptydów natriuretycznych. Cele pracy obejmują:

1. Ocena zmienności w czasie stężeń MR-proANP u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego.
2. Ocena zależności pomiędzy wybranymi czynnikami ryzyka zawału serca, a stężeniem MR-proANP.
3. Ocena zależności pomiędzy stężeniem MR-proANP, a wystąpieniem dysfunkcji skurczowej lewej komory u pacjentów z ostrym zawałem serca.
4. Ocena zależności pomiędzy stężeniem MR-proANP, a wystąpieniem zaburzeń rytmu u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego.
5. Ocena zależności pomiędzy stężeniem MR-proANP mierzonym w 3 punktach czasowych u pacjentów z zawałem serca, a wystąpieniem poważnych, niepożądanych zdarzeń sercowo – naczyniowych w trakcie hospitalizacji.
6. Ocena zależności pomiędzy stężeniem MR-proANP mierzonym w 3 punktach czasowych u pacjentów z zawałem serca, a wystąpieniem poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji odległej.
7. Porównanie znaczenia prognostycznego MR-proANP i galektyny-3 u pacjentów z ostrym zawałem serca.

W pierwszej z prac wchodzących w skład rozprawy doktorskiej, opublikowanej w *Journal of International Medical Research* w 2018r., pt: „*Midregional pro-atrial natriuretic peptide, an important member of the natriuretic peptide family: potential role in diagnosis and prognosis of cardiovascular disease.*”, Doktorantka podsumowała dotychczas opublikowane badania dotyczące MR-proANP. Szczegółowo opisała także rolę MR-proANP w patofizjologii układu krążenia i nerek, ze szczególnym uwzględnieniem chorób takich, jak: choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze, czy też ostra lub przewlekła niewydolność krążenia. Ponadto, w pracy zebrano i omówiono badania kliniczne poświęcone MR-proANP.

W kolejnej pracy pt: „*The prognostic value of cardiac biomarkers in patients with acute myocardial infarction during and after hospitalization.*” opublikowanej w *Biomarkers* w 2020r., lek. Karolina Idzikowska poddała analizie grupę 96 chorych z rozpoznaniem pierwszego w życiu świeżego zawału serca. W pracy analizowano zależność pomiędzy stężeniem MR-proANP a wystąpieniem poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, a także porównano wartość prognostyczną tej cząsteczki z innymi znanymi biomarkerami, jak galektyna-3 i CRP. Biomarkery były oceniane przy przyjęciu, w pierwszej i piątej dobie hospitalizacji. Wczesne zdarzenia sercowo-naczyniowe były definiowane jako nagłe zatrzymanie krążenia, napad migotania przedsionków i konieczność stosowania leków ino-/wazoaktywnych w czasie hospitalizacji, zaś późne jako nagły zgon sercowy, ponowny zawał serca i konieczność nieplanowej, ponownej rewaskularyzacji w czasie 12-miesięcznej obserwacji. W badaniu zaobserwowano, że stężenie wszystkich analizowanych biomarkerów było wyższe przy przyjęciu, niż w pierwszej i piątej dobie hospitalizacji. Ponadto wykazano wyższe stężenia MR-proANP i galektyny-3 u pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory w porównaniu z grupą pacjentów z zachowaną funkcją skurczową lewej komory. Analiza wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych wykazała, że zarówno stężenie MR-proANP, jak i CRP oraz galektyny-3 przy przyjęciu jest istotnym statystycznie czynnikiem predykcyjnym wystąpienia wczesnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, ze szczególnym uwzględnieniem wewnątrzszpitalnego migotania przedsionków. Ponadto wyjściowe stężenie galektyny-3, a nie MR-proANP i CRP, było również istotnym predyktorem wystąpienia późnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Prezentacja wyników wykazuje konkluzywność, a dyskusja przeprowadzona jest w sposób skrupulatny i szczegółowy. Doktorantka odnosi swoje wyniki do innych, wcześniej publikowanych prac i dokładnie analizuje różnice w koncepcjach badawczych mogących mieć wpływ na odmienne wyniki. Pewne ograniczenia związane z przebiegiem badania zostały wymienione przez samą Autorkę w ograniczeniach badania.

W trzeciej publikacji wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej, pt: „*MR-proANP level predicts new onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction*“ opublikowanej w 2022r. w *Reviews in Cardiovascular Medicine*, zbadano zależność pomiędzy stężeniem MR-proANP a wystąpieniem świeżego napadu migotania przedsionków u pacjentów z zawałem serca. W grupie 96 pacjentów hospitalizowanych z powodu pierwszego w życiu zawału serca zaobserwowano, że w podgrupie chorych ze świeżo rozpoznanym migotaniem przedsionków występowały wyższe stężenia MR-proANP przy przyjęciu w porównaniu z pacjentami bez arytmii. Ponadto, wysokie stężenie MR-proANP oznaczane przy przyjęciu posiadało wartość prognostyczną dla wystąpienia napadu FA. Zaobserwowano również niższe stężenia MR-proANP u pacjentów z prawidłową funkcją skurczową lewej komory w porównaniu do pacjentów z dysfunkcją skurczową. Co więcej, pacjenci z powiększonym lewym przedsionkiem w badaniu echokardiograficznym mieli wyższe stężenia MR-proANP w każdym z trzech pomiarów. MR-proANP oraz galektyna-3 były wskaźnikami rokowniczymi w obserwacji krótkoterminowej, zaś w obserwacji odległej (12 miesięcy) wykazano istotność tylko dla galektyny-3. Po raz kolejny dużym walorem pracy jest szczegółowa dyskusja, świadcząca o doskonałej znajomości podjętego tematu.

Na podstawie przeprowadzonych badań i uzyskanych wyników Doktorantka sformułowała następujące wnioski:

1. Peptyd natriuretyczny MR-proANP najwyższe stężenie osoczone osiąga w pierwszych godzinach ostrego zawału serca.
2. Stężenie MR-proANP w ostrym zawale serca jest zależne od wieku chorego. Nie ma natomiast zależności pomiędzy stężeniem MR-proANP, a płcią, częstością akcji serca, wywiadem nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii, niewydolności serca, wcześniej przebytego zawału serca, cukrzycy, otyłości i nikotynizmu.
3. Stężenie MR-proANP w ostrym zawale serca jest wyższe u pacjentów z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory, niż u tych z zachowaną.
4. Podwyższone stężenie MR-proANP, z punktem odcięcia 227.1 pmol/L, u pacjentów z ostrym zawałem serca jest markerem prognostycznym wystąpienia napadu migotania przedsionków w trakcie hospitalizacji.
5. Podwyższone stężenie MR-proANP przy przyjęciu jest czynnikiem predykcyjnym wystąpienia wczesnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z ostrym zawałem serca.

6. Podwyższone stężenie MR-proANP nie jest czynnikiem predykcyjnym wystąpienia późnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z ostrym zawałem serca.

7. Podwyższone stężenie galektyny-3 jest czynnikiem predykcyjnym zarówno wczesnych, jak i późnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z ostrym zawałem serca.

8. W porównaniu do MR-proANP, galektyna-3 jest bardziej uniwersalnym markerem prognostycznym występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z zawałem mięśnia sercowego.

Przedstawiony cykl prac składający się na podstawie pracy doktorskiej wyróżnia się spójnością, konsekwencją i trafnością doboru tematu. Lek. Karolina Idzikowska potrafiła wykorzystać dotychczasową bibliografię, sformułować jasne i konkretne cele oraz w sposób prawidłowy zaprojektować badanie. Przedstawione w pracach oryginalnych wnioski w pełni odpowiadają na postawione przez Autorkę cele badawcze i zamykają jednoznacznie spójny tematycznie cykl trzech prac. Autorka wykazała się doskonałym przygotowaniem merytorycznym i w pełni opanowała niełatwy warsztat badawczy.

Stwierdzam, że przedstawiona rozprawa doktorska w pełni odpowiada warunkom określonym w *art. 13 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.)* oraz w *art. 179 ust. 1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018r., poz. 1669 z późn.zm.)*. W związku z powyższym, przedstawiam Radzie Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. Karoliny Idzikowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Agnieszka Tytuska

Białystok, 24.04.2023r.