



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej
Centrum Badań Przedklinicznych CePT

Recenzja pracy doktorskiej w formie cyklu prac monograficznych pt.:

„Znaczenie prognostyczne hiperfibrynogenemii

u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu”

lekarz Marty Swarowskiej-Skuzy

Wybór zagadnienia pracy doktorskiej uważam za trafny z uwagi na znaczenie kliniczne udaru mózgu – drugiej co do częstości przyczyny zgonów oraz najczęstszej przyczyny niesprawności chorych – oraz liczne badania kliniczne wskazujące na związek między stężeniem fibrynogenu a ryzykiem sercowo-naczyniowym, w tym udaru niedokrwiennego mózgu. Jako pracę doktorską doktorantka przedstawiła cykl prac monograficznych:

1: Swarowska M, Janowska A, Polczak A, Klimkowicz-Mrowiec A, Pera J, Słowik A, Dziedzic T. The sustained increase of plasma fibrinogen during ischemic stroke predicts worse outcome independently of baseline fibrinogen level. *Inflammation*. 2014 Aug;37(4):1142-7.

2: Swarowska M, Polczak A, Pera J, Klimkowicz-Mrowiec A, Słowik A, Dziedzic T. Hyperfibrinogenemia predicts long-term risk of death after ischemic stroke. *J Thromb Thrombolysis*. 2014 Nov;38(4):517-21.

ul. Banacha 1b; 02-097 Warszawa

sekretariat tel. (+48) 022 116 6160, faks: (+48) 022 116 6202

e-mail: farmakologia@wum.edu.pl

www.wum.edu.pl

3: Swarowska M, Ferens A, Pera J, Słowik A, Dziedzic T. Can Prediction of Functional Outcome after Stroke Be Improved by Adding Fibrinogen to Prognostic Model? J Stroke Cerebrovasc Dis. 2016 Nov;25(11):2752-2755.

Jest to bardzo spójny przedmiotowo cykl prac, w których doktorantka skoncentrowała się na znaczeniu prognostycznym dynamiki zmian stężenia fibrynogenu w ostrej fazie udaru niedokrwiennego, określeniu znaczenia podwyższonego stężenia fibrynogenu w ostrej fazie udaru dla odległego rokowania chorych i wartości fibrynogenu w modelach predykcyjnych. To bardzo koherentny program badawczy, który skupia się na wielu wymiarach znaczenia stężenia fibrynogenu w udarze niedokrwiennym mózgu.

W pierwszej pracy, doktorantka wykazała, że utrzymujący się 20% (a w analizie wieloczynnikowej także 30%) wzrost stężenia fibrynogenu w trakcie pierwszych 2 tygodni od wystąpienia udaru niedokrwiennego powodował niekorzystne rokowanie – zmniejszał szanse uzyskania tzw. doskonałego efektu terapeutycznego (0-1 w zmodyfikowanej skali Rankina mRS) niezależnie od wyjściowego poziomu tego parametru.

W drugiej publikacji, podwyższone stężenie fibrynogenu w pierwszej dobie udaru było niezależnym czynnikiem zwiększającym śmiertelność chorych ocenianą w długiej, to jest kilkuletniej, perspektywie czasu.

W końcu w trzeciej publikacji, poddano ocenie wpływ uwzględnienia fibrynogenu na właściwości wieloczynnikowego modelu predykcyjnego w udarze niedokrwiennym mózgu, dowodząc braku korzyści z uwzględniania tego parametru.

Prace są oparte o bardzo liczną, właściwie zdefiniowaną grupę chorych (w przypadku drugiej publikacji obserwowanej nawet do 7 lat). Analiza danych bazuje na właściwie dobranych metodach statystycznych. Zwłaszcza w pracy trzeciej Doktorantka bardzo

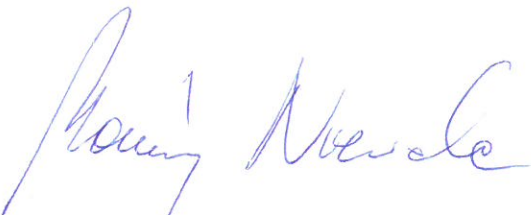
sprawnie posługuje się niełatwymi statystykami określającymi właściwości predykcyjne modeli prognostycznych (w tym zaawansowane, wybiegające poza analizę krzywych ROC i wielkości pola pod krzywą AUC, zaproponowane przez polskiego badacza Prof. Pencinę zaawansowane wskaźniki NRI, *Net Reclassification Improvement*, i IDI, *Integrated Discrimination Improvement*, Pencina et al. Statistics in Medicine 2008). Szczególnie warto podkreślić w każdej z prac dyskusję, która prowadzona jest w sposób wyważony ze wskazaniem implikacji dla praktyki klinicznej oraz ograniczeń analizy.

Fibrynogen ma znaczenie między innymi jako marker koagulacji oraz reakcji zapalnej, co prawdopodobnie rzutuje na jego złożony wpływ na rokowanie w udarze niedokrwiennym mózgu. Jego stężenie z reguły rośnie w ciągu pierwszy 120 godzin od udaru i jest związane z gorszym rokowaniem. Stężenie fibrynogenu z kolei zmniejsza leczenie trombolityczne (tzw. wczesna koagulopatia spowodowana rozkładem fibrynogenu; ang. *early fibrinogen degradation coagulopathy*) i koreluje z ryzykiem powikłań krwotocznych (Matosevic et al. Neurology 2013; Sun et al. J Neurol Sci 2015). Z drugiej strony zużycie fibrynogenu (które odpowiada niskiemu stężeniu przy zachorowaniu) koreluje z rozmiarem skrzepliny, co raportowano w przypadku ostrego zespołu wieńcowego, a ostatnio także udaru niedokrwiennego mózgu (Pikija et al. J Transl Med. 2016). Fibrynogen jest więc, jak słusznie w jednej z publikacji wskazała Doktorantka, niespecyficznym markerem, którego znaczenie dla wielkości skrzepliny, ogniska niedokrwiennego, deficytu neurologicznego i rokowania jest wielowątkowe. Szczególnie trudno mówić o specyficznym związku przyczynowo-skutkowym między tymi efektami a stężeniem fibrynogenu, co wyraźnie w dyskusji w jednej z prac podkreśla Doktorantka. Wydaje się, że ważne są nie tylko pojedyncze pomiary fibrynogenu, ale także ich dynamika i znaczenie zmian w czasie, co było przedmiotem pracy badawczej Doktorantki i, w moim skromnym przekonaniu, jest największym jej osiągnięciem. Większość dostępnych publikacji charakteryzowała się co najwyżej jednorocznym okresem obserwacji, dlatego praca druga oceniająca odległe (kilkuletnie) rokowanie chorych jest też bardzo wartościowa i wnosi wiele do wiedzy o prognostycznym znaczeniu hiperfibrynogenemii w ostrej fazie udaru niedokrwiennego.

Doktorantka w pracach 1 i 3 nie do końca spójnie zdefiniowała korzystny efekt terapeutyczny, raz przyjmując wynik w zmodyfikowanej skali Rankina mRS 0-1 (ang. *excellent outcome*), a raz 0-2 (ang. *good outcome*), co jak wskazują badania może mieć znaczenie w ocenie wielkości efektu terapeutycznego (Weisscher et al. J Neurol 2008).

Reasumując, oceniam pracę w zakresie wykorzystanych metod, zgromadzonego materiału, analizy i interpretacji danych, wysoko. Z obowiązku recenzenta muszę zauważyć, iż poza uwagą wymienioną powyżej, nie znajduję istotnych zastrzeżeń do pracy, a ta wymieniona ma charakter marginalny i nie umniejsza wartości dysertacji oraz cyklu prac - zarówno poznawczej, jak i wpływających z niej implikacji kliniczno-praktycznych.

Z przekonaniem, iż praca doktorska – cykl prac monograficznych pt. „Znaczenie prognostyczne hiperfibrinogenemii u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu” jest oryginalnym dorobkiem naukowym Doktorantki i spełnia warunki stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych, zwracam się do Pana Dziekana i Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie lek. Marty Swarowskiej-Skuzy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



dr hab. med. Maciej Niewada

Warszawa, 2017-03-31