



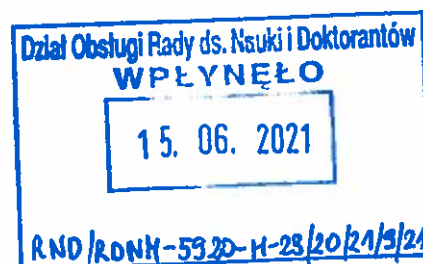
Gdańsk, dnia 07.06.2021

Prof. dr hab. n. med. Alicja Dąbrowska-Kugacka

II Katedra Kardiologii

Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca

Gdański Uniwersytet Medyczny



Ocena

dorobku naukowego dr n. med. Moniki Budnik

w związku z postępowaniem o nadanie tytułu naukowego doktora habilitowanego

Dr n. med. Monika Budnik jest absolwentką Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie – studia ukończyła w 2009 roku. Po odbyciu stażu podyplomowego w Szpitalu Miejskim Specjalistycznym im. Gabriela Narutowicza w Krakowie, w 2011 roku rozpoczęła rezydenturę w I Katedrze i Klinice Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (WUM), gdzie od 2017 roku kontynuowała pracę na etacie adiunkta. W tym samym roku uzyskała tytuł specjalisty kardiologii oraz stopień doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy pt.: *„Czynniki wpływające na rozpoznanie, przebieg kliniczny i rokowanie odległe u pacjentów z kardiomiopatią takotsubo”*. Należy podkreślić, że rozprawa doktorska została wyróżniona. Ponadto w 2017 roku została członkiem Klubu 30 Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK), a rok później uzyskała akredytację Sekcji Echokardiografii PTK oraz Europejskiej Asocjacji Obrazowania Sercowo-Naczyniowego (EACVI) w zakresie echokardiografii przezklatkowej.

Dorobek naukowy

Łączny dorobek naukowy dr n. med. Moniki Budnik jest imponujący i składa się z 73 prac: 34 oryginalnych, 5 kazuistycznych, 11 poglądowych, 16 rozdziałów w podręcznikach, 6 listów do redakcji czasopism oraz 1 monografii. Wyżej wymienione prace były opublikowane w recenzowanych czasopismach krajowych i zagranicznych, w 39 Habilitantka jest pierwszym autorem, a w 26 autorem korespondencyjnym. Ponadto jest współautorem 2 publikacji z badań wielośrodkowych. O aktywności naukowej Habilitantki świadczy ponadto publikacja 32 komunikatów zjazdowych prezentowanych na sesjach naukowych w kraju i za granicą. Łączny IF dorobku naukowego wynosi 167,883 (MNIŚW 2688), z czego główna wartość przypada na dorobek zgromadzony po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. Jeśli chodzi o *citation index* to wynosi on 134 (bez autocytowań 105), a indeks Hirscha 7.

Spośród wyżej wymienionych publikacji szczególną pozycję zajmują prace poświęcone kardiomiopatii takotsubo (TTS – *tacotsubo cardiomyopathy*), w której Habilitantka jest niewątpliwie ekspertem, a zagadnienia te stanowią główny nurt jej badań oraz temat osiągnięcia naukowego na stopień doktora habilitowanego. Spośród prac o tematyce TTS, nie wchodzących w skład rozprawy habilitacyjnej, na podkreślenie zasługuje zwłaszcza jedyna w Polsce monografia dotycząca tej jednostki chorobowej („Zespół takotsubo”, ISBN 978-83-66097-25-4). Habilitantka jest jedną z 2. współredaktorów oraz współautorką aż 9. rozdziałów tej publikacji. Spośród artykułów oryginalnych warto zwrócić uwagę na badanie identyfikujące najbardziej precyzyjne markery różnicujące TTS z zawałem mięśnia sercowego -habilitantka jest pierwszym autorem tej wysoko punktowanej (IF 6,189) i nagrodzonej przez Rektora WUM publikacji (Int J Cardiol.2016;219:417-20). Bardzo interesujące są również prace oryginalne próbujące wyjaśnić patomechanizm TTS, a mianowicie badanie z zastosowaniem PET wskazujące na ogłuszenie mięśnia sercowego w przebiegu zmian w mikrokrażeniu wieńcowym, praca potwierdzająca dysfunkcję układu autonomicznego oraz badania eksperymentalne u szczurów z zespołem TTS indukowanym izoprenaliną. Habilitantka jest również współautorem kilku unikalnych w skali światowej opisów przypadków chorych z TTS: najstarszego pacjenta, chorego z 4. krotnym nawrotem choroby, z zajęciem obydwu komór oraz ze współistniejącym stwardnieniem rozsianym.

Zespół takotsubo, zwany też kardiomiopatią stresową, jest ostrą chorobą serca, w przebiegu której dochodzi do przejściowych zaburzeń kurczliwości, których zakres przekracza obszar unaczynienia jednej tętnicy wieńcowej, a w badaniu angiograficznym brak jest istotnych przewężeń w epikardialnych tętnicach wieńcowych. Objawy kliniczne tj ból w klatce piersiowej, dynamiczne zmiany w EKG i podwyższenie enzymów sercowych powodują, że różnicowanie TTS i ostrego zawału mięśnia sercowego, zwłaszcza w pierwszej fazie często sprawia wiele trudności. Zespół takotsubo występuje przeważnie u kobiet w wieku pomenopauzalnym i stanowi ostateczne rozpoznanie u 1-3% pacjentów z pierwotnym podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego. Pierwszy przypadek kardiomiopatii stresowej został opisany stosunkowo niedawno w 1990 roku. Patofizjologia TTS nie jest związana z pęknięciem blaszki miażdżycowej, ani zakrzepicą naczyń. Do ogłuszenia mięśnia sercowego najczęściej dochodzi po stresie emocjonalnym lub fizycznym, a dysfunkcja mikrokrążenia wieńcowego jest wynikiem nadmiernej stymulacji współczulnej, jednak precyzyjny mechanizm patofizjologiczny TTS pozostaje niepewny. Dlatego temat, którego podjęła się Habilitantka jest bardzo interesujący i przydatny klinicznie.

Pierwsza z prac opublikowana w *J Womens Health* w 2018 roku (IF 2.009) analizuje powikłania oraz śmiertelność wewnątrzszpitalną u kobiet z TTS w porównaniu do chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST. Zespół TTS powszechnie uznawany jest za chorobę łagodną o korzystniejszym rokowaniu aniżeli zawał serca, co potwierdziły wyniki pracy: u chorych z TTS rzadziej występował wstrząs kardiogeny, a śmiertelność wewnątrzszpitalna była niższa. Jednak przy przyjęciu do szpitala pacjentki z TTS miały niższą frakcję wyrzutową lewej komory, dłuższy odstęp QTc i wyższe stężenie NTproBNP. Badanie pozwoliło na wyodrębnienie u pacjentek z TTS niekorzystnych rokowniczo parametrów możliwych do oceny przy przyjęciu, tj częstość akcji serca, poziom CRP, ciśnienie rozkurczowe, ból w klatce piersiowej, obniżenie odcinka ST i frakcja wyrzutowa lewej komory. Bardzo wysoko oceniam praktyczną wartość kliniczną tej pracy.

Druga publikacja z *Pol. Arch. Med. Wewn.* z roku 2020 (IF 3,007) porównuje różnice w przebiegu klinicznym i rokowaniu u chorych z TTS w zależności od płci. Jest to pierwsza tego typu publikacja w populacji polskiej. Podobnie jak w literaturze światowej mężczyźni stanowili jedynie 9% badanej populacji z TTS. Autorzy wyodrębnili 2 czynniki charakterystyczne dla wystąpienia TTS u mężczyzn, a mianowicie samotność i stres fizyczny. Interesująca była obserwacja wskazująca na dłuższy czas powrotu funkcji skurczowej lewej

Ponadto dr Monika Budnik jest współautorem 2 wysoko punktowanych publikacji wielośrodkowych będących pokłosiem rejestru InterTAK – pacjentów z TTS (łącznie IF 34,2).

Inne tematy prac badawczych obejmują analizę czynników predykcyjnych występowania skrzeplin w uszku lewego przedsionka u pacjentów z migotaniem przedsionków, u których wykonano echokardiograficzne badanie przezprzełykowe przed kardiowersją elektryczną lub zabiegiem ablacji. Badania wykazały, że najsilniejszymi predyktorami obecności skrzeplin oprócz niskiej frakcji wyrzutowej lewej komory, była niewydolność nerek oraz nie-napadowy charakter migotania przedsionków. Obserwacje te mają bardzo duże znaczenie kliniczne, ponieważ dwa ostatnie czynniki nie są obecnie rutynowo brane pod uwagę przy ocenie ryzyka zakrzepowo-zatorowego u chorych z migotaniem przedsionków z zastosowaniem skali CHA₂DS₂-VASC. Rodzaj stosowanego leku przeciwzakrzepowego nie wpływał na częstość występowania skrzepliny. Praca została wyróżniona nagrodą zespołową Rektora WUM.

Większość badań naukowych Habilitantki związana jest z echokardiograficzną oceną istotności hemodynamicznej wad zastawkowych, w tym seria prac poglądowych dotyczących parametrów pomocnych przy kwalifikacji do zabiegu MitraClip oraz roli badań obciążeniowych w diagnostyce niedomykalności mitralnej. Na podkreślenie zasługują też badania analizujące przydatność biomarkerów tj NTproBNP w echokardiograficznej próbie obciążeniowej przy kwalifikacji chorych do zabiegu wymiany zastawki mitralnej.

Rozległa działalność naukowa zaowocowała otrzymaniem licznych nagród Rektora WUM m.in. indywidualnej nagrody specjalnej za wyróżniającą aktywność badawczo-rozwojową młodego naukowca oraz 3. nagród zespołowych za współautorstwo prac oryginalnych i kazuistycznych.

Ocena rozprawy habilitacyjnej

Osiągnięcie naukowe będące podstawą ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego stanowi cykl 6. powiązanych tematycznie publikacji pt.: *„Zespół takotsubo – odmienności diagnostyczne i rokownicze”*. Habilitantka jest pierwszym autorem 5. z nich, a w 6. jest jednym z głównych współautorów publikacji wielośrodkowej. łączny IF prezentowanego cyklu prac wynosi 29,494.

komory u mężczyzn po ostrym incydencie TTS, natomiast przebieg kliniczny i śmiertelność nie różniły się między płciami.

Trzecia praca opublikowana w *Folia Med Cracov.* w 2020 roku analizuje przydatność kopeptyny, jako potencjalnego markera stresu endogennego związanego z nadmierną reakcją współczulną, w diagnostyce TTS. Badania wykazały, że u chorych z TTS stężenie tego biomarkera było istotnie niższe, aniżeli u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego. Habilitantka wyznaczyła wartość graniczną kopeptyny oraz stosunku kopeptyny do NTproBNP, które z dużą czułością i specyficznością pozwalały wyodrębnić chorych z TTS. Praca stanowi owocną próbę poszukiwania markera diagnostycznego TTS. Wydaje się, że dołączenie oznaczeń kopeptyny do troponiny i NTproBNP może być przydatne w różnicowaniu TTS z zawałem serca.

Czwarta publikacja opublikowana w *Adv Exp Med Biol.* w 2018 roku (IF 2,126) to praca poglądowa opisująca występowanie i przebieg kliniczny TTS u pacjentów z chorobą nowotworową. U chorych onkologicznych zespół TTS jest rzadko rozpoznawany, jednak w literaturze światowej dostępnych jest szereg opisów przypadków takiej konstelacji zdarzeń. Habilitantka omówiła przyczyny występowania, przebieg kliniczny, powikłania, sposoby diagnostyki oraz leczenia chorych z TTS, a przede wszystkim podsumowała chemioterapeutyki mogące mieć potencjalny związek z wystąpieniem tego zespołu u chorych leczonych onkologicznie.

Kolejną pracę opublikowaną w *J Geriatr Cardiol* w 2018 roku (IF 1,763) stanowi opis przypadku chorej z TTS, u której 4 lata później rozpoznano zawał mięśnia sercowego. Praca ta zwraca uwagę badaczy na możliwość współwystępowania choroby wieńcowej i TTS.

Ostatnią najważniejszą publikacją cyklu jest praca z *JACC* z 2020 roku (IF 20,589), której Habilitantka jest jednym z głównych współautorów. Badanie stanowi podsumowanie międzynarodowego rejestru InterTAK chorych z TTS. Przeanalizowano cechy charakterystyczne i przebieg kliniczny 2098 pacjentów z TTS w zależności od wieku. W tym badaniu poczyniono kilka interesujących i ważnych klinicznie obserwacji: 1) młodzi pacjenci stanowili około 11% całej kohorty, a wśród niej dominowali mężczyźni z nietypowymi wariantami TTS, czyli z zaburzeniami kurczliwości bez zajęcia koniuszka 2) u młodych chorych, w przeciwieństwie do starszych, częściej możliwa była identyfikacja zdarzenia wyzwalającego TTS tj ostre zaburzenia neurologiczne i psychiatryczne, 3) młodzi pacjenci z

TTS byli najciężej chorzy i bardziej podatni na wystąpienie wstrząsu kardiogennego, aniżeli populacja osób starszych, 4) wiek, przeciwnie niż w ostrym zawale serca, nie był niezależnym predyktorem śmiertelności wewnątrzszpitalnej. Badanie potwierdziło, że TTS występuje najczęściej u kobiet w wieku średnim i starszym, ale obserwacja, że aż 11 % pacjentów było w wieku poniżej 50 lat podkreśla, że TTS powinien być brany pod uwagę w diagnostyce różnicowej u wszystkich pacjentów z podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego.

Podsumowując, przedstawiony mi do recenzji cykl publikacji jest spójnym, wszechstronnym i cennym opracowaniem dotyczącym odmienności diagnostycznych i rokowniczych chorych z TTS, w tym w odniesieniu do różnic związanych z płcią, wiekiem i chorobami współistniejącymi tj jak choroba nowotworowa. Badania Habilitantki są nowatorskie i wyróżniają się wśród prac na ten temat nie tylko w skali kraju, ale także w skali światowej.

Działalność dydaktyczna, organizacyjna oraz popularyzująca naukę

Działalność dydaktyczną dr n. med. Moniki Budnik również oceniam bardzo wysoko. Habilitantka prowadzi zajęcia ze studentami Wydziału Lekarskiego, Farmaceutycznego i Elektroradiologii. Jest opiekunką Sekcji Echokardiografii Studenckiego Koła Naukowego przy I Katedrze i Klinice Kardiologii WUM, a pod jej nadzorem powstają liczne prace, które były prezentowane i nagradzane na konferencjach krajowych i międzynarodowych. Ponadto Habilitantka była wykładowcą na wielu konferencjach z zakresu kardiologii, ze szczególnym uwzględnieniem echokardiografii.

Działalność dydaktyczna Habilitantki znajduje swoje odzwierciedlenie w publikacjach o charakterze poglądowym oraz rozdziałach w podręcznikach (m.in. z zakresu epidemiologii, czynników wyzwalających, roli badań laboratoryjnych i echokardiograficznych, objawów klinicznych, powikłań i leczenia TTS oraz kwalifikacji do operacji i innych procedur inwazyjnych chorych z niedomykalnością zastawki mitralnej). Ponadto, jak już wspominałam, jest współredaktorką monografii o TTS – pracy o bardzo dużych walorach edukacyjnych. Dr Monika Budnik brała również udział w przygotowaniu kilku rozdziałów w repetytorium z kardiologii – podręczniku przygotowującym do egzaminu specjalizacyjnego z

kardiologii. Za osiągnięcia dydaktyczne dr Monika Budnik została 2.rotnie wyróżniona nagrodą Rektora WUM.

Dr Monika Budnik jest recenzentem kilku krajowych i międzynarodowych wysoko punktowanych czasopism naukowych m.in. Kardiologii Polskiej, *Journal of Cardiovascular Medicine* oraz *BMJ Case Reports*.

Habilitationka brała udział w międzynarodowych i krajowych niekomercyjnych projektach badawczych m.in. we wspomnianym już rejestrze InterTAK obejmującym pacjentów z TTS, ale również w rejestrach europejskich i polskich chorych z migotaniem przedsionków. Ponadto Habilitationka współpracuje z wieloma jednostkami WUM oraz Gdańskim Uniwersytetem Medycznym w ramach badań nad TTS, ale również innymi klinikami WUM w ramach m.in. badań układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z chorobami endokrynologicznymi, onkologicznymi oraz chorych ze stwardnieniem rozsianym.

Habilitationka jest członkiem kilku krajowych oraz międzynarodowych kardiologicznych towarzystw naukowych: Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Klubu 30 PTK, Sekcji Echokardiografii, Sekcji Niewydolności Serca, Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej oraz Sekcji Elektrokardiologii Nieinwazyjnej i Telemedycyny PTK, Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC), Europejskiej Asocjacji Obrazowania Sercowo-Naczyniowego (EACVI) oraz Niewydolności Serca (HFA).

Podsumowanie

Dorobek naukowy dr Moniki Budnik jest niezwykle wartościowy i praktycznie przydatny. Rozprawa habilitacyjna wnosi nowe aspekty poznawcze na temat odmienności diagnostycznych i rokowniczych pacjentów z TTS. Habilitationka jest prawdziwym ekspertem w tej jednostce chorobowej.

Praca przedstawiona do recenzji odpowiada w pełni wymogom stawianym rozprawom na stopień naukowy doktora habilitowanego nauk medycznych.

Biorąc pod uwagę dojrzałość naukową Habilitationki, poziom rozprawy habilitacyjnej oraz całokształt dorobku naukowego i zawodowego uważam za w pełni uzasadnione przedłożenie Wysokiej Radzie Dyscyplin Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosku o dopuszczenie dr n. med. Moniki Budnik do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Prof. dr hab. n. med. Alicja Dąbrowska-Kugacka


prof. dr hab. Alicja Dąbrowska-Kugacka
specjalista chorób wewnętrznych
kardiolog
7733757