

Prof. UJ, dr hab. n. med. Jakub Podolec
Klinika Kardiologii Interwencyjnej Instytut Kardiologii
Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński
w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II
E-mail: jakub.podolec@uj.edu.pl tel.: 12 614 35 01

Rekomendacja
recenzji
pozytywnej

Z-ca Przewodniczącej
Rady Dyscypliny Nauki Medyczne

prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

**Recenzja rozprawy doktorskiej
lek. med. Przemysława Podhajskiego**

pt. „Wpływ morfiny w porównaniu z metoksyfluranem na
reaktywność płytek krwi i reperfuzję mięśnia sercowego u
pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym leczonych tikagrelorem i
kwasem acetylosalicylowym – randomizowane badanie kliniczne”

**Promotor:
prof. dr hab. Jacek Kubica**

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska lek. med. Przemysław Podhajskiego pt. „Wpływ morfiny w porównaniu z metoksyfluranem na reaktywność płytek krwi i reperfuzję mięśnia sercowego u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym leczonych tikagrelorem i kwasem acetylosalicylowym – randomizowane badanie kliniczne” została przygotowana w formie monografii z uwzględnieniem piśmiennictwa, spisu tabel, rycin oraz wykazu skrótów. Praca została zrealizowana na podstawie zgody Komisji Bioetycznej nr KB 37/2020 z dnia 28 stycznia 2020 roku.

Temat podjęty przez Autora dotyczy niezwykle istotnego zagadnienia w kardiologii, jakim jest wpływ morfiny na farmakokinetykę i farmakodynamikę doustnych leków przeciwplatekowych działających poprzez receptor P2Y₁₂. W badaniach takich jak ATLANTIC czy IMPRESSION wykazano istotne interakcje pomiędzy morfiną a inhibitorami P2Y₁₂. Z kolei metoksyfluran, znany jako środek przeciwbólowy, nie był dotąd szeroko analizowany pod tym kątem. Autor podjął próbę określenia optymalnego sposobu leczenia bólu w ostrym zespole wieńcowym, zakładając, że metoksyfluran – ze względu na odmienny mechanizm działania – nie wpływa negatywnie na właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne leków przeciwplatekowych.

We wstępie Autor szczegółowo i rzetelnie przedstawił zagadnienia związane z etiologią oraz przebiegiem choroby niedokrwiennej serca pod postacią ostrego zespołu wieńcowego, omówił aktualne metody diagnostyczne, zdefiniował zjawisko no-reflow oraz dokładnie opisał mechanizmy działania leków przeciwplatekowych, odwołując się do aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC). W prawidłowy sposób zidentyfikował lukę badawczą oraz sformułował założenia badawcze zgodne z aktualną wiedzą kardiologiczną i farmakologiczną. Do najważniejszych zalet projektu należy jego ścisły związek z praktyką kliniczną, uwzględnienie niedostatecznie poznanych

dotąd interakcji lekowych w leczeniu ostrego zespołu wieńcowego oraz poszukiwanie nowych, bezpiecznych metod leczenia bólu w tej grupie pacjentów. Autor szczególną uwagę poświęcił zagadnieniu wpływu stosowanego leczenia przeciwbólowego (metoksyfluran vs. morfina) na farmakokinetykę i farmakodynamikę tikagreloru, reaktywność płytek krwi oraz reperfuzję mięśnia sercowego. Rzetelnie przedstawił mechanizmy biochemiczne towarzyszące stosowaniu obu analizowanych metod leczenia, wykazując przy tym bardzo dobrą znajomość literatury przedmiotu. Tematyka rozprawy, obejmująca wykorzystanie nowoczesnych technik laboratoryjnych, wpisuje się w aktualne światowe trendy badawcze. Praca niesie istotną wartość poznawczą, nie tylko w kontekście interakcji lekowych, lecz również potencjalnego rozszerzenia możliwości terapeutycznych w leczeniu choroby niedokrwiennej serca.

Celem pracy było porównanie wpływu wybranych strategii leczenia bólu na farmakokinetykę i farmakodynamikę tikagreloru, reaktywność płytek krwi oraz perfuzję mięśnia sercowego u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym. Hipoteza badawcza zakładała, że w przeciwieństwie do morfiny, metoksyfluran nie wpływa niekorzystnie na stężenie tikagreloru i jego aktywnego metabolitu w osoczu ani na czas osiągnięcia stężenia maksymalnego, co mogłoby przełożyć się na skuteczniejsze i szybsze hamowanie płytek krwi oraz lepszą perfuzję mięśnia sercowego, przy zachowaniu odpowiedniego działania przeciwbólowego.

Badanie zostało przeprowadzone w formie wieloośrodkowego, randomizowanego, otwartego badania klinicznego IV fazy. Zaprojektowana metodyka była logiczna i umożliwiała wiarygodne uzyskanie wyników. Do

badania włączono 70 pacjentów, z czego ostatecznie 48 zakwalifikowano do analizy. Pacjentów losowo przydzielono do trzech grup w stosunku 1:1:1:

1. tikagrelor 180 mg + metoksyfluran 3 mg w inhalacji (15 minut po podaniu inhibitora P2Y₁₂);
2. tikagrelor 180 mg + morfina 5 mg dożylnie;
3. tikagrelor 180 mg (grupa kontrolna).

Oceniano stężenie tikagreloru i jego aktywnego metabolitu AR-C124910XX oraz funkcję mikrokrążenia. Zastosowane metody były trafnie dobrane, grupa badawcza odpowiednio wyselekcjonowana, a analizy statystyczne przeprowadzone w sposób poprawny i adekwatny do rodzaju badanych zmiennych. Wykorzystano test Shapiro-Wilka, test t-Studenta, test U Manna-Whitneya oraz korelację Spearmana, co świadczy o właściwym podejściu Autora do analizy statystycznej.

Wnioski wynikające z pracy są logiczne i mają istotne znaczenie kliniczne. Autor dowiódł, że morfina niekorzystnie wpływa na farmakokinetykę i farmakodynamikę tikagreloru u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową, natomiast metoksyfluran takiego efektu nie wykazuje. Trafnie wskazano także na konieczność prowadzenia dalszych badań z udziałem większych grup pacjentów, podkreślając ograniczenia obecnych standardów leczenia bólu w ostrym zespole wieńcowym oraz potencjalną rolę metoksyfluranu jako alternatywy terapeutycznej.

Podsumowanie

Rozprawa wyróżnia się szerokim zakresem i wysokim poziomem merytorycznym. Badania przeprowadzono w sposób rzetelny i zgodny z

zasadami metodologicznymi. Autor wykazał bardzo dobre przygotowanie do prowadzenia badań naukowych, a uzyskane wyniki mają potencjał praktycznego zastosowania klinicznego.

Wśród drobnych uwag warto wskazać, że w pracy nie określono jednoznacznie, czy uwzględniono wszystkie potencjalne zmienne zakłócające, takie jak wiek, płeć, masa ciała czy choroby współistniejące, które mogłyby wpływać na farmakokinetykę tikagreloru. Brakuje również szczegółowego omówienia ewentualnych ograniczeń stosowania metoksyfluranu, w tym jego działań niepożądanych i dostępności w codziennej praktyce klinicznej. Ponadto warto byłoby precyzyjniej opisać protokół dawkowania zastosowanych leków, w tym dokładny czas ich podawania względem tikagreloru, co mogłoby dodatkowo zwiększyć przejrzystość wyników.

Podsumowując, rozprawa spełnia wszystkie wymogi określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Z pełnym przekonaniem rekomenduję dopuszczenie lek. med. Przemysława Podhajskiego do dalszych etapów postępowania doktorskiego.



Prof. UJ dr hab. n. med. Jakub Podolec

Kraków, 30 czerwca 2025 r.