

Dr hab. n. med. Marta Kałużna - Oleksy
I Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Długa 1/2, 61-848 Poznań

Poznań, 08.06.2025

*Rekomendacja rec
pozytywna*

Z-ca Przewodniczącej
Rady Dyscypliny Nauki Medyczne

prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lekarza Przemysława Podhajskiego
zatytułowanej

**„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”**

UWAGI WSTĘPNE

Przedstawiona praca doktorska 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 przez lek. Przemysława Podhajskiego pod opieką naukową Prof. dr hab. Jacka Kubicy z Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy.

Rozprawa doktorska lek. Przemysława Podhajskiego podejmuje ważny i aktualny problem kliniczny dotyczący interakcji między lekami przeciwbólowymi a terapią przeciwplatekową u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ACS). Dotychczasowe doniesienia wskazują, że stosowanie morfiny może opóźniać działanie doustnych inhibitorów receptora P2Y₁₂, co przekłada się na ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych i gorszych efektów reperfuzji. Badanie autora, obejmujące porównanie morfiny z alternatywnym analgetykiem – metoksyfluranem – w kontekście reaktywności płytek krwi, stężeń tikagreloru i funkcji mikrokrażenia, jest innowacyjne i ma duże znaczenie praktyczne dla współczesnej kardiologii interwencyjnej.

Choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD, ang. cardiovascular disease) to główna przyczyna zgonów, zarówno w Polsce jak i na całym świecie. Według danych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego standaryzowany do wieku współczynnik zapadalności na chorobę niedokrwinną serca w Polsce wyniósł 194 przypadki na 100 tysięcy mieszkańców. Natomiast standaryzowany do wieku współczynnik umieralności na choroby sercowo-naczyniowe w Polsce wynosi

586 przypadków na 100 tysięcy mieszkańców. Według danych NFZ w Polsce na chorobę niedokrwienną serca choruje około 4,2% populacji (1.8mln osób), a około 80 tysięcy pacjentów rocznie jest leczonych z powodu zawału mięśnia sercowego. Pomimo rozwoju technik leczenia reperfuzyjnego, nowoczesnego leczenia przeciwzakrzepowego i metod prewencji wtórnej, ryzyko zgonu w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego pozostaje znaczne. Zespoły wieńcowe są najczęstszą przyczyną zgonów wśród chorób CVD, odpowiadając odpowiednio za 38% i 44% wszystkich zgonów z powodu CVD u kobiet i mężczyzn. Adhezja, aktywacja i agregacja płytek krwi stanowią jeden z głównych patofizjologicznych procesów odpowiedzialnych za rozwój zakrzepicy w naczyniach wieńcowych w przebiegu ostrych zespołów wieńcowych oraz powikłań zakrzepowych u pacjentów leczonych przezskórną interwencją wieńcową (PCI, ang. percutaneous coronary intervention). Podwójne leczenie przeciwplatekcyjne obejmujące kwas acetylosalicylowy oraz inhibitor receptora P2Y₁₂, wraz z heparyną oraz angioplastyką wieńcową, stanowią standard leczenia pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym. Doustne, rutynowo stosowane w praktyce klinicznej inhibitory receptora P2Y₁₂ to: kłopidogrel, prasugrel i tikagrelor. Niekorzystny wpływ morfiny na antyagregacyjne działanie inhibitorów receptora P2Y₁₂ wykazano w wielu badaniach, w tym w metaanalizie 13 badań, obejmującej 5 688 chorych z zawałem serca, leczonych tikagrelorem. Dane z dostępnego piśmiennictwa jednoznacznie wskazują, że morfina niekorzystnie wpływa na profil farmakodynamiczny i farmakokinetyczny inhibitorów receptora P2Y₁₂, ale niespójne są wyniki analiz dotyczących zdarzeń klinicznych związanych z efektem działania morfiny.

OCENA FORMALNA

Praca doktorska ma formę monografii obejmującej 86 stron tekstu zasadniczego oraz załączniki (zgodę Komisji Bioetycznej). Układ pracy jest typowy dla oryginalnych badań klinicznych: wstęp, cele, materiał i metody, wyniki, dyskusja, ograniczenia pracy, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim. Praca zawiera 8 rycin oraz 12 tabel. Zawarte ryciny i tabele są czytelne, dobrze ilustrują wyniki oraz ułatwiają ich interpretację. Doktorant zebrał pełne, wartościowe i aktualne piśmiennictwo – łącznie 134 pozycje. Dobrą praktyką jest ograniczenia piśmiennictwa do najbardziej aktualnych artykułów oraz w licznie nieprzekraczającej 100 pozycji piśmiennictwa. Większość pozycji piśmiennictwa cytowanych przez Doktoranta zostało opublikowanych w czasopismach anglojęzycznych o wysokim wskaźniku oddziaływania. Na uwagę i pochwałę zasługuje fakt, że wiele pozycji piśmiennictwa pochodzi z Zespołu Pana Profesora Jacka Kubicy – promotora ocenianej pracy doktorskiej, co doskonale wskazuje na to, że Pan Profesor, a tym samym Doktorant ma silną bazę merytoryczną do prowadzenia badań. Autor wykazał dobre przygotowanie merytoryczne i znajomość literatury.

Temat podjęty przez Doktoranta jest zatem próbą połączenia tematyki znanej od dawna (leczenie przeciwbólowe w ACS) z nowoczesną odsłoną dostosowaną do obowiązujących obecnie standardów terapeutycznych z uwzględnieniem schematów terapii przeciwplatekowej z tikagrelorem.

WSTĘP

Wstęp zawiera 22 strony i obejmuje szeroki przegląd literatury dotyczącej ostrych zespołów wieńcowych, patofizjologii zawału serca, mechanizmów aktywacji płytek krwi, działania leków

przeciwpłytkowych oraz potencjalnych interakcji morfiny z tikagrelorem. Zarysowano również miejsce metoksyfluranu jako alternatywy analgetycznej. Autor wskazuje istniejącą lukę w wiedzy klinicznej, uzasadniając potrzebę przeprowadzenia badania porównawczego. Wstęp jest szczegółowy, logiczny, poparty bogatą literaturą. Na uwagę zasługuje dobre przygotowanie merytoryczne Doktoranta, zorientowanie w przedmiocie tematu oraz umiejętność krytycznej analizy wyników literaturowych, co prowadzi w logiczny sposób do przedłożenia założeń i celów badania.

ZAŁOŻENIE I CELE PRACY

Celem głównym pracy było porównanie wpływu leczenia przeciwbólowego (metoksyfluran vs. morfina) na profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny tikagreloru oraz reaktywność płytek krwi i perfuzję mięśnia sercowego u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, którym podane zostają nasycające dawki leków przeciwpłytkowych: tikagreloru i kwasu acetylosalicylowego.

Doktorant sformułował hipotezę, że metoksyfluran w przeciwieństwie do morfiny, nie wpływa negatywnie na stężenie tikagreloru i jego aktywnego metabolitu w osoczu oraz nie wydłuża czasu do osiągnięcia stężenia maksymalnego tego leku, co znajdzie odzwierciedlenie w szybszym i bardziej efektywnym hamowaniu płytek krwi oraz lepszej perfuzji mięśnia sercowego przy zachowaniu dobrego efektu analgetycznego.

Cele są jasno sformułowane, logicznie wynikają z przeglądu literatury i mają istotne znaczenie kliniczne.

MATERIAŁ I METODY

Badanie zostało zaplanowane jako wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne IV fazy, do którego byli włączani pacjenci z rozpoznaniem dusznicy bolesnej niestabilnej i z utrzymującym się bólem w klatce piersiowej. Do badania włączono w okresie od czerwca 2020 do lutego 2024 70 pacjentów, ale analizie uwzględnionej w prezentowanej pracy poddano dane 48 pacjentów. Wyjaśnienia wymaga fakt, dlaczego nie wszyscy pacjenci włączeni do badania nie zostali w nim uwzględnieni. Ograniczeniem badania jest stosunkowo niewielka wielkość próby, co może mieć wpływ na moc statystyczną badania. Autor szczegółowo opisał kryteria włączenia i wyłączenia, sposób randomizacji, procedury pobierania próbek krwi, metody oceny reaktywności płytek oraz stosowane techniki laboratoryjne. Doprecyzowania wymagają kryteria włączenia i wyłączenia z uwzględnieniem sugestii opisanej poniżej. Analizy statystyczne są adekwatne do rodzaju uwzględnionych danych i pozwalają na poprawną analizę uzyskanych wyników.

Pewna niespójność występuje w opisie metodologii części badania związanej z oceną funkcji mikrokrążenia, a mianowicie Doktorant podaje, że badaniu funkcji mikrokrążenia zostali poddani tylko pacjenci z zawałem serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST. Wyjaśnienia wymaga fakt, jak było definiowane przetrwałe uniesienie odcinka ST oraz dlaczego pacjenci Ci zostali w ogóle uwzględnieni w analizie, skoro kryterium włączenia była dławica piersiowa niestabilna a nie zawał STEMI?

Badanie zostało zrealizowane zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej, protokół został zatwierdzony przez uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Mikołaja Kopernika w Toruniu.

WYNIKI

Wyniki przedstawiono w układzie logicznym, z podziałem na populację ogólną i grupy badane. Dane zaprezentowano w formie tabel i rycin, co ułatwia analizę. Badanie wykazało różnice w farmakokinetyce tikagreloru i wczesnym hamowaniu reaktywności płytek krwi po zastosowaniu morfiny w porównaniu z metoksyfluranem, wskazując potencjalne korzyści kliniczne stosowania metoksyfluranu jako alternatywnego analgetyku w ACS.

DYSKUSJA

Dyskusja zawarta jest na 8 stronach. Autor trafnie odnosi uzyskane wyniki do dostępnych danych literaturowych, podkreślając zgodność z dotychczasowymi obserwacjami dotyczącymi interakcji morfiny z lekami przeciwplatekowymi. Dyskusja jest jednak relatywnie krótka w porównaniu do wstępu. Wskazuje natomiast na możliwe implikacje kliniczne i dalsze kierunki badań, co jest bardzo cenne. Uwagę zwraca jedynie fakt, że większość pozycji piśmiennictwa jest wykorzystana we wstępie.

Po dyskusji umieszczono rozdział omawiający ograniczenia pracy, co jest bardzo dobrą praktyką i wyjaśnia jednocześnie ograniczenia interpretacji wyników. W rozdziale tym zwrócono uwagę, że do badania zostali włączeni pacjenci z dławicą piersiową niestabilną a nie pacjenci z zawałem serca, co wymaga wyjaśnienia i nawiązuje do mojej uwagi umieszczonej powyżej i dotyczącej pacjentów, u których wykonywano ocenę funkcji mikrokrazenia.

WNIOSKI

Wnioski są jasne, spójne z wynikami badania, wskazują, że morfina niekorzystnie wpływa na farmakokinetyczny i farmakodynamiczny profil tikagreloru u pacjentów z dławicą piersiową niestabilną, a działania takiego nie wykazuje metoksyfluran.

Sformułowanie wniosków jest jak najbardziej odzwierciedleniem wyników, ale w odniesieniu do kryteriów włączenia do badania cele pracy powinny zostać nieco przededefiniowane i odnosić się również tylko do pacjentów z dławicą piersiową niestabilną, a nie ostrym zespołem wieńcowym w całość rozciągłości tej definicji. Wówczas wnioski byłyby spójne z celami pracy.

UWAGI I KOMENTARZE

W odniesieniu do ewentualnych ograniczeń rozprawy oraz moich uwag pragnę zauważyć, że analizowana rozprawa doktorska nie ma istotnych ani merytorycznych wad. Z obowiązku recenzenta muszę jednak wymienić pewne uwagi, które nasuwają się po lekturze rozprawy doktorskiej:

- Niewielka liczebność próby ogranicza możliwość uogólnienia wyników do całej populacji pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym

- W piśmiennictwie można rozważyć rezygnację z części starszych pozycji na rzecz najnowszych publikacji
- Brak dokładnych danych o dawkach i czasie podania leków w streszczeniu – warto je dodać dla pełnej przejrzystości.
- Dla przejrzystości nomenklatury zalecałabym używanie sformułowania „dławica piersiowa niestabilna” niż „dusznica bolesna niestabilna”, co bardziej odzwierciedla angielskie nazewnictwo, (ang. unstable angina), z którego czerpiemy polskie nazwy. Sformułowanie „dławica piersiowa” jest również tym, które zostało użyte w wytycznych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczącego Ostrej Zespołów Wieńcowych

Przedstawione powyżej uwagi po części wynikają z ciekawości naukowej recenzenta, a ponadto mają w większości mają charakter techniczny i edytorski. Nie mają wpływu na wysoką ocenę merytoryczną dysertacji.

UWAGI KOŃCOWE

Stwierdzam, że oceniana rozprawa doktorska lek. Przemysława Podhajskiego pt.: „Wpływ morfiny w porównaniu z metoksyfluranem na reaktywność płytek krwi i reperfuzję mięśnia sercowego u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym leczonych tikagrelorom i kwasem acetylosalicylowym, randomizowane badanie kliniczne” spełnia wymagania wyszczególnione w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r., poz. 1789) i może być skierowana do publicznej obrony.

Podsumowując, uważam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Przemysława Podhajskiego jest pracą wartościową pod względem naukowym, dobrze przygotowaną warsztatowo i wnosi elementy poznawcze w zakresie ograniczenia leczenia przeciwbólowego z wykorzystaniem morfiny u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym w odniesieniu do wpływu na farmakokinetykę i farmakodynamikę tikagreloru, sugerując korzystny profil działania metoksyfluranu jako alternatywę dla morfiny, co może przełożyć się postępowanie w codziennej praktyce klinicznej. Dlatego też wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o dopuszczenie lek. Przemysława Podhajskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Małgorzata Kamińska-Oleś

