



Śląski
Uniwersytet
Medyczny
w Katowicach

Konkluzja recenzji
pozytywna, z uwagami
o dyskusyjność

Katowice / 05.05.2025

Z-ca Przewodniczącej
Rady Dyscypliny Nauki Medyczne

prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

Zakład
Elektrodiagnostyki
Katedry
Elektrokardiologii

Śląski Uniwersytet
Medyczny w
Katowicach

40-635, Katowice,
ul. Ziółowa 45/47
www.sum.edu.pl

KIEROWNIK

Prof. dr hab. n. med.
Rafał Młynarski
tel.: + 48 32 359 8990

SEKRETARIAT

tel.: + 48 32 359 8990
sechornik@sum.edu.pl

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

Lekarza Przemysław Podhajskiego

pod tytułem:

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,

której promotorem jest prof. dr hab. Jacek Kubica

Charakterystyka rozprawy

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska ma formę bardzo interesującej monografii. Rozprawa poprzedzona jest spisem treści oraz podziękowaniami dla zespołu. To bardzo ważne bo należy pamiętać, iż rzadko które projekty naukowe - medyczne są od początku do końca pracą jednego autora. Składa się ona z 12 rozdziałów z licznymi podrozdziałami. Ma objętość 90 stron w tym opinii komisji bioetycznej. Układ rozprawy jest typowy. Język spełnia wszelkie kryteria języka naukowego. Praca liczy 137 cytowań w większości w standardzie Vancouver. Pochodzą one z ostatnich lat i z najlepszych periodyków naukowych.

Autor z finezją prowadzi nas przez temat pozwalając na spokojne zagłębienie się w temat. We wstępie poruszane są następujące kwestie:

- Ostre zespoły wieńcowe
- Patofizjologia zawału serca
- Zjawisko no-reflow
- Płytki krwi w ostrych zespołach wieńcowych
- Receptory P2Y12
- Blokowanie aktywności płytek krwi jako standard leczenia ostrych zespołów wieńcowych
- Porównanie doustnych inhibitorów receptora P2Y12
- Parenteralne inhibitory receptora P2Y12
- Morfina a leki przeciwpłytkowe
- Kliniczne znaczenie reaktywności płytek krwi w ostrych zespołach wieńcowych



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

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 morfinowym i konieczne jest przeprowadzenie dalszych, celowanych na tę jednostkę, randomizowanych badań. To założenie jest słusznie poruszane przez doktoranta. Sposób opisu świadczy o dużej dojrzałości naukowej kandydata do stopnia doktora.

Celem badania będącego przedmiotem rozprawy doktorskiej 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 przeciwplatek: tikagreloru i kwasu acetylosalicylowego. Hipoteza badania zakłada, 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. Z mojej praktyki zawodowej oraz dostępnego piśmiennictwa wydaje mi się iż wybór tematu znajduje uzasadnienie kliniczne i jest ważny z medycznego punktu widzenia.

Badanie zostało zaprojektowane jako wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne IV fazy, do którego byli włączani pacjenci z rozpoznaniem duszniczy bolesnej niestabilnej i z utrzymującym się bólem w klatce piersiowej. Włączanie pacjentów trwało 4 lata i miało miejsce w Katedrze Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu oraz Katedrze Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Wszyscy pacjenci przyjmowani do ośrodków prowadzących badanie z powodu duszniczy bolesnej niestabilnej byli oceniani pod kątem spełnienia kryteriów włączenia i wyłączenia. Dusznicza bolesna niestabilna została zdefiniowana zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego jako niedokrwienie mięśnia sercowego bez dokonanej martwicy kardiomiocytów, występujące w spoczynku lub przy niewielkim wysiłku fizycznym.

Kryteria włączenia do badania obejmowały: mężczyzn i niebędące w ciąży kobiety w wieku 18-80 lat, rozpoznanie duszniczy bolesnej niestabilnej, punktację w skali GRACE score < 140 punktów, kwalifikację do koronarografii i w razie wskazań przezskórnej angioplastyki wieńcowej, udzielenie pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu.

Wśród kryteriów wyłączenia zdefiniowano: leczenie inhibitorem receptora P2Y₁₂ w czasie 14 dni przed włączeniem do badania, aktywne leczenie doustnym antykoagulantem, heparyną drobnocząsteczkową, morfiną albo innym agonistą receptora opioidowego μ , nadwrażliwość na tikagrelor, jednoczesne leczenie silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A, zaburzenia krzepnięcia, aktywne krwawienie, wywiad krwawienia śródczaszkowego lub niedawnego (do 30 dni) krwawienia z przewodu pokarmowego, przebytą do 3 miesięcy wcześniej rozległą operację chirurgiczną lub ciężki uraz, istotną klinicznie bradykardię lub blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia, umiarkowane lub ciężkie uszkodzenie wątroby, dializoterapię, niewydolność oddechową, wywiad niewydolności serca w III lub IV klasie czynnościowej wg NYHA.

Wszyscy pacjenci włączeni do badania otrzymali standardowe leczenie stosowane w ostrych zespołach wieńcowych zgodnie z najnowszą wiedzą medyczną i wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, w tym m.in. podwójne leczenie przeciwplatekowe, statynę, antagonistę receptora b-adrenergicznego, inhibitor konwertazy angiotensyny lub antagonistę receptora dla angiotensyny II.

Zapewne prawidłowy projekt badania stanowił o uzyskaniu zgody lokalnej komisji bioetycznej na przeprowadzenie badania (Komisja Bioetyczna Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, KB 37/2020). Badanie prowadzono zgodnie z wytycznymi dobrej praktyki klinicznej (GCP, ang. Good Clinical Practice) i uwzględnieniem zasad zawartych w Deklaracji Helsińskiej. Badanie zarejestrowano na platformie clinicaltrials.gov pod numerem identyfikacyjnym NCT04442919. Każdy z uczestników był zobligowany do wyrażenia w formie pisemnej świadomej zgody na udział

Pacjenci włączeni do badania byli w stosunku 1:1:1 randomizowani do jednej z 3 grup:

- 1) otrzymujących 180mg tikagreloru oraz 3mg metoksyfluranu w formie wziewnej do inhalacji w czasie 15 minut od podania inhibitora receptora P2Y₁₂;
- 2) otrzymujących 180mg tikagreloru i jednocześnie 5mg morfiny podawanej dożylnie oraz
- 3) otrzymujących wyłącznie 180mg tikagreloru.

U wszystkich uczestników badania, celem oceny profilu farmakokinetycznego i farmakodynamicznego tikagreloru, pobrano krew żylną do analiz laboratoryjnych w następujących punktach czasowych: 0 (przed podaniem tikagreloru), 15, 30, 45, 60, 120, 180, 240 i 360 minut po podaniu dawki nasycającej leku przeciwplatekowego. Celem zminimalizowania dyskomfortu badanych krew obwodową pobierano z dedykowanej kaniuli naczyniowej zakładanej przez wykwalifikowany personel pielęgniarski przed pierwszą podażą leków badanych.

Celem oceny profilu farmakokinetycznego tikagreloru u wszystkich pacjentów zrekrutowanych do badania, we wszystkich wskazanych powyżej punktach czasowych, oceniano stężenie tikagreloru i jego głównego, aktywnego metabolitu AR-C124910XX. Pomiar stężeń badanych substancji w próbkach zabezpieczonych od pacjentów we wszystkich ośrodkach został przeprowadzony w laboratorium centralnym. Stężenie tikagreloru i jego metabolitu AR-C124900XX mierzono, używając technik chromatografii cieczowej i spektrometrii mas. Obie substancje ekstrahowano roztworem metanolu o temperaturze 4°C. Pomiaru stężeń dokonywano za pomocą Systemu Nexera Shimadzu UPLC. Granica oznaczalności zarówno tikagreloru jak i jego aktywnego metabolitu wynosiła mniej niż 1 ng/mL. Rozdział chromatograficzny był prowadzony w układzie gradientowym, przy prędkości przepływu fazy ruchomej FR = 0,8 mL/min. Faza ruchoma składała się z mieszaniny 0,1% kwasu mrówkowego oraz metanolu z dodatkiem 0,1% kwasu mrówkowego. Fazę stacjonarną stanowiła kolumna C18 Kinetex (producent Phenomenex, USA) o wymiarach 150 mm x 4,6 mm i wielkości ziarna równym 5 µm. Kolumna podczas analiz była termostatowana w temperaturze 35°C. Analizy UPLC-MS/MS były prowadzone z dodatkiem wzorca wewnętrznego, tj. deuterowanych pochodnych tikagreloru i jego metabolitu AR-C124900XX.

Analizę statystyczną przeprowadzono z pomocą pakietu oprogramowania statystycznego Statistica. Zmienne ilościowe przedstawiono jako mediany i przedziały kwartylowe, średnie wraz z odchyleniami standardowymi oraz wartości minimalne i maksymalne. Użycie testu Shapiro Wilka wykazało, że rozkład badanych zmiennych ilościowych nie spełniał kryteriów rozkładu normalnego, w związku z czym do porównań par zmiennych ilościowych zastosowano nieparametryczny test Manna Whitney'a. Zmienne jakościowe przedstawiono jako liczbę i procent analizowanej grupy. Porównań między zmiennymi jakościowymi dokonano przy pomocy testu χ^2 , χ^2 z poprawką Yatesa lub dokładny test Fishera, w zależności od liczebności grup. Wartości $p < 0,05$ traktowano jako istotne statystycznie.

Do analizy włączono 48 pacjentów z dusznicą bolesną niestabilną. W 45 minucie badania liczba pacjentów z niską reaktywnością płytek krwi w grupie morfiny była istotnie mniejsza niż w grupie tikagreloru i wykazała trend do istotności statystycznej w porównaniu morfiny z metoksyfluranem. Mediana stężenia tikagreloru w surowicy krwi w 15, 45 i 60 minucie badania w grupie chorych leczonych wyłącznie tikagrelorem była wyższa w porównaniu z pacjentami otrzymującymi morfinę. W 45 i 60 minucie badania mediana stężenia tikagreloru w surowicy krwi chorych leczonych metoksyfluranem była wyższa niż w grupie morfiny. Mediana stężeń tikagreloru w surowicy krwi pacjentów leczonych tylko tikagrelorem i tikagrelorem z metoksyfluranem nie różniła się istotnie w czasie dwóch pierwszych godzin badania. Mediana maksymalnego stężenia tikagreloru w surowicy krwi pacjentów leczonych oprócz tikagreloru morfiną w porównaniu z chorymi nieotrzymującymi morfiny wykazała trend do istotności. Nie stwierdzono istotnych różnic, porównując mediany

maksymalnego stężenia tikagreloru i czasu do uzyskania maksymalnego stężenia tikagreloru w surowicy krwi chorych leczonych wyłącznie tikagrelorem i tikagrelorem z metoksyfluranem. Mediana czasu do uzyskania maksymalnego stężenia tikagreloru była wyższa wśród pacjentów otrzymujących morfinę w porównaniu z metoksyfluranem i chorymi bez leczenia przeciwbólowego. Nie wykazano różnic pomiędzy chorymi leczonymi wyłącznie tikagrelorem i tikagrelorem z metoksyfluranem.

O dojrzałości naukowej doktoranta świadczy podjęcie tematu ograniczeń badania. Do badania kwalifikowano pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym pod postacią duszniczy bolesnej niestabilnej. Z uwagi na organizacyjne założenia projektu nie włączano pacjentów z zawałem serca, u których obserwowana jest zwiększona aktywacja płytek krwi. Ze względu na stosunkowo niewielką liczbę uczestników badania, istotność statystyczną stwierdzono tylko w odniesieniu do niektórych parametrów. Badanie nie było zaślepione, przy czym analiza obejmowała wyłącznie twarde punkty końcowe oparte na wynikach badań laboratoryjnych. Ocena funkcji mikrokrążenia została przeprowadzona tylko u kilku pacjentów, co uniemożliwiło przeprowadzenie analizy statystycznej. W badaniu nie oceniano skuteczności leczenia przeciwbólowego oraz efektów klinicznych.

Doktorant wnioskuje, iż morfina niekorzystnie wpływa na farmakokinetyczny i farmakodynamiczny profil tikagreloru u pacjentów z dusznicą bolesną niestabilną, a działania takiego nie wykazuje metoksyfluran. Wniosek ten odpowiada założeniom i wynikom.

Osiągnięcia doktoranta.

Po weryfikacji w portalu Pubmed stwierdzono dużą aktywność naukową doktoranta. Jest on współautorem 12 publikacji w większości w wysokim IF.

Podsumowanie recenzji

Jako podsumowanie stwierdzam, iż rozprawa nie zawiera żadnych błędów merytorycznych. Co więcej, w mojej opinii, temat rozprawy jest ważny, zaprezentowane wyniki mają znaczenie praktyczne oraz istotne pierwiastki nowości. Jedyną bardzo drobną uwagą jest fakt używania słowa „wykres” gdy tymczasem częściej w publikacjach naukowych używane jest słowo „rycina”.

Rozprawa doktorska Lekarza Przemysława Podhajskiego pod tytułem: 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” spełnia warunki określone w art.187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U.2024 poz.1571).

Na tej podstawie przedstawiam Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy wniosek o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Mając także na uwadze wysokie walory merytoryczne i praktyczne rozprawy wnoszę o wyróżnienie niniejszej rozprawy doktorskiej.


KIEROWNIK
Zakładu Elektromedycyny
Katedry Elektrokardiologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
prof. dr hab. n. med. Rafał Młynarski