



Gdański Uniwersytet Medyczny

I Katedra i Klinika Kardiologii

Kierownik: Prof. dr hab. med. Marcin Gruchała

ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk

tel./fax (0 58) 346 12 01; tel. 349 25 00, 349 25 04 - sekretariat

e-mail: cardio1@gumed.edu.pl, mgruch@gumed.edu.pl

Gdańsk, 14.06.2019 r.

Dr hab. n. med. **Miłosz Jarosław Jaguszewski FESC**

Profesor nadzwyczajny GUMed

I Katedra i Klinika Kardiologii

Gdański Uniwersytet Medyczny

ul. Skłodowskiej-Curie 3a, 80-210 Gdańsk

Recenzja rozprawy doktorskiej

" *Nowe horyzonty i dalsza optymalizacja bezpieczeństwa i skuteczności terapii hipolipemizującej u dorosłych z dyslipidemią – wnioski z cyklu publikacji* "

lek. Michaliny Kołodziejczak

Współczesne zdobycze nauki w medycynie i farmacji pomagają w zrozumieniu wielu mechanizmów działania leków oraz dostarczają informacji o najbardziej optymalnych strategiach leczenia pacjentów kardiologicznych. Wydłużanie średniej długości życia w naszej populacji osiągnięto dzięki zmniejszeniu śmiertelności z powodu choroby wieńcowej. Jakkolwiek, mimo znacznego rozwoju kardiologii i ciągłej optymalizacji metod terapeutycznych choroby sercowo-naczyniowe stanowią nadal najczęstszą przyczynę zgonów na świecie. Rozwój nauk podstawowych doprowadził do pogłębienia zrozumienia wielu patomechanizmów związanych z chorobami sercowo-naczyniowymi, w tym związanych z procesami miażdżycowymi. Tematyka podjęta w rozprawie doktorskiej dotyczy jednego z głównych czynników ryzyka miażdżycy - hipercholesterolemii, tj. podwyższonego stężenia cholesterolu frakcji LDL (ang. *low-density lipoprotein*). Zgodnie w aktualnymi wytycznymi statyny stanowią podstawę w leczeniu hipercholesterolemii i równocześnie są obecnie najczęściej sprzedawanymi lekami. Ich przydatność w zapobieganiu ostrym stanom wynikającym z miażdżycy tętnic, tj. zawał serca czy udar mózgu, opisano szczegółowo w wielu

publikacjach i wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *European Society of Cardiology, ESC*). W Deklaracjach Sopotkich od lat wymienia się przyczyny słabej kontroli dyslipidemii w Polsce, w tym m. in. nihilizm terapeutyczny, wprowadzające w błąd normy dla zdrowej populacji podawane na wynikach testów laboratoryjnych, a przede wszystkim lęk przed pojawieniem się działań niepożądanych. Istotnym problemem jest również niestosowanie się do zaleceń lekarskich.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESC dotyczącymi zapobiegania chorobom serca i naczyń, u każdego pacjenta z udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (ang. *cardiovascular disease, CVD*) powinno się dążyć do uzyskania wartości cholesterolu frakcji LDL poniżej 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) lub do obniżenia stężenia LDL-C o co najmniej 50%. III Deklaracja Sopotcka radykalizuje zalecenia, rekomendując znacznie niższe wartości docelowe LDL-C. Podstawową i najlepiej przebadaną grupą leków hipolipemizujących w zaburzeniach lipidowych są inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-koenzymu A, powszechnie nazywane statynami. W Polsce statyny stanowią 91% wszystkich przepisywanych leków hipolipemizujących. Duże nadzieje w terapii hipolipemizującej pokłada się w nowej grupie leków — inhibitorach PCSK9.

Inhibitory PCSK9 (ang. *proprotein convertase subtilisin/kexin 9*) stanowią nową alternatywę w intensyfikacji leczenia hipolipemizującego, szczególnie u pacjentów, u których osiągnięcie pożądaných wartości LDL-C za pomocą standardowych schematów leczenia nie jest możliwe. Pozwalają one także na leczenie chorych, u których terapia statynami jest niewskazana ze względu na poważne działania niepożądane. Zarówno terapia samymi statynami, jak i ich skojarzenie z innymi lekami niesie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i nietolerancji (5–20% chorych), którym zalecono monoterapię statynami. PCSK9 jest białkiem odgrywającym kluczową rolę w metabolizmie LDL. Jego ekspresja odbywa się głównie w hepatocytach, natomiast w jelitach, nerkach i mózgu proces ten jest mniej nasilony. Zsyntetyzowane cząsteczki PCSK9 prowadzą do zmniejszenia liczby receptorów dla LDL (ang. *low-density lipoprotein receptor, LDLR*) wewnątrz komórek wątroby, a także są wydzielane do krwi, aby tam się związały z krążącymi LDLR. Proces ten prowadzi do endocytozy kompleksów LDLR–PCSK9 i degradacji LDLR w lizosomach komórek wątroby. Przedstawicielami nowej grupy leków – inhibitorów PCSK9 - są ewolokumab

i alirokumab — przeciwciała monoklonalne przeciwko PCSK9, które były przedmiotem kilku istotnych randomizowanych badań klinicznych.

Zawarte w rozprawie doktorskiej publikacje poszerzają istotnie wiedzę na temat bezpieczeństwa i skuteczności terapii hipolipemizujących u dorosłych z dyslipidemią. Rozprawa doktorska obejmuje tematykę zawartą w pięciu opublikowanych pracach stanowiących spójny tematycznie cykl.

Doktorantka jest pierwszą autorką (jedna praca w *Atherosclerosis*), drugą autorką (3 prace – *Annals of Internal Medicine*, *International Journal of Cardiology*), czwartą autorką (jedna praca w *JAMA*), a sumaryczny *impact factor* tych publikacji jest znaczący i mógłby w dużej mierze stanowić materiał habilitacyjny.

Rozprawę doktorską otwiera wstęp zawierający m.in. przesłanki do prowadzenia badań oraz jasno zdefiniowane cele badania, hipotezy badawcze, metodykę badań, kserokopii pięciu publikacji, kończy natomiast podsumowanie wyników, wnioski, potencjalne implikacje kliniczne, streszczenie i piśmiennictwo. We wstępie doktorantka kompetentnie i rzeczowo przedstawia skalę problemu, przegląd wyników aktualnych i dotychczas prowadzonych badań. Wstęp doskonale wprowadza czytelnika w problematykę przeprowadzonych badań oraz uzasadnia sformułowane cele badawcze.

Rozprawa dotyczy zagadnień optymalizacji bezpieczeństwa i skuteczności terapii dyslipidemii, a w szczególności: i) bezpieczeństwa i skuteczności nowej grupy leków - inhibitorów PCSK9 w różnych populacjach dorosłych z dyslipidemią (pacjenci z nietolerancją statyn, pacjenci z rodzinną hipercholesterolemią, pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym; ii) poznania mechanizmów działania enzymu i przeciwciał PCSK9; iii) potencjalnej możliwości redukcji działań niepożądanych poprzez stosowanie terapii skojarzonych; iv) zalecanych algorytmów leczenia.

Pierwsza praca (Navarese EP, Kolodziejczak M i wsp., *Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis, Annals of internal medicine* 2015), to metaanaliza 24 randomizowanych badań klinicznych (RCT, n=10 159), przedstawiająca bezpieczeństwo i skuteczność inhibitorów PCSK9 w grupie pacjentów z dyslipidemią. Inhibitory PCSK9 okazały się obniżać stężenie LDL-cholesterolu średnio o 47%, zmniejszać śmiertelność całkowitą o 55% i śmiertelność sercowo-

naczyniową o 50%. Co ciekawe, wyniki tej metaanalizy znalazły swoje potwierdzenie w badaniach FOURIER oraz ODYSSEY OUTCOMES.

Druga praca (Kolodziejczak M, Navarese EP, *Role of PCSK9 antibodies in cardiovascular disease: Critical considerations of mortality and neurocognitive findings from the current literature, Atherosclerosis* 2016) dotyczy problemu potencjalnych działań neurokognitywnych inhibitorów PCSK9. Przez wiele lat podejrzewano, że obniżenie poziomu cholesterolu za pomocą leczenia hipolipemizującego może wpływać na funkcje poznawcze, zwłaszcza u pacjentów w starszych grupach wiekowych. Inhibitory PCSK9, ze względu na ich silne działanie hipolipemizujące, mają potencjał stabilizowania blaszki miażdżycowej, co z kolei zmniejsza występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych. Przez lata uważano, iż zbyt niski poziom cholesterolu może prowadzić do upośledzenia funkcji poznawczych w długim okresie. Po analizie dostępnych danych farmakokinetycznych i farmakodynamicznych wykazano, że u dorosłych z dyslipidemią nie odnotowano różnic w częstości występowania zaburzeń neurokognitywnych pomiędzy grupą stosującą inhibitory PCSK9 oraz grupą pacjentów, u których taka terapia nie została zastosowana.

Trzecia praca (Navarese EP, Kolodziejczak M i wsp., *Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibodies for acute coronary syndrome: A narrative review, Annals of internal medicine* 2016) omawia inny problem związany z przeciwciałami PCSK9 - znacząca redukcja zdarzeń sercowo-naczyniowych, większa niż wynikająca z samego obniżenia poziomu cholesterolu. Jak przytaczają autorzy w obszernej pracy poglądowej, pacjenci z dyslipidemią, którzy otrzymywali przeciwciała monoklonalne, rzadziej doświadczali zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i zawału mięśnia sercowego w porównaniu z grupą kontrolną bez leku. W artykule przeglądowym przeanalizowano możliwe przyczyny tego zjawiska i związek między ostrymi zespołami wieńcowymi (OZW) a poziomem enzymu PCSK9. Jak słusznie zauważają autorzy, enzym PCSK9 wpływa na strukturę blaszki miażdżycowej, zwiększając jej objętość i zmniejszając jej stabilność a leczenie przeciwciałami PCSK9 może spowodować znaczącą korzyść kliniczną u pacjentów z OZW poprzez zmniejszenie poziomów LDL-C i wczesną stabilizację płytki.

Czwarta publikacja (Navarese EP, Kolodziejczak M i wsp., *Association of PCSK9 with platelet reactivity in patients with acute coronary syndrome treated with prasugrel or ticagrelor: The PCSK9-REACT study, International journal of cardiology* 2017), porusza temat potencjalnej roli enzymu PCSK9 w aktywacji szlaków zakrzepowych. Głównym celem badania była ocena potencjalnego związku enzymu PCSK9 z reaktywnością płytek w trakcie leczenia i incydentami niedokrwiennymi sercowo-naczyniowymi u pacjentów z OZW leczonych nowymi inhibitorami P2Y12, tj. prasugrelem lub tikagrelorem i PCI (n=333). W badaniu stwierdzono bezpośredni związek między zwiększonym poziomem PCSK9 w surowicy a reaktywnością płytek. Pacjenci ze zwiększonym stężeniem enzymu PCSK9 wykazywali istotnie wyższą aktywację płytek krwi i zwiększone ryzyko zdarzeń niedokrwiennych w rocznej obserwacji a enzym PCSK9 był niezależnie związany ze zwiększoną liczbą poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych:

W piątej publikacji (Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, Kolodziejczak M i wsp., *Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: A systematic review and meta-analysis, JAMA* 2018), przeanalizowano dane pod kątem wpływu LDL-C na zdarzenia kliniczne. W badaniu oceniono, które aspekty terapii obniżającej poziom lipidów są najważniejsze - cel LDL-C (wytyczne europejskie), wartość redukcji LDL-C lub początkowy poziom LDL-C. W tej unikatowej na skalę światową analizie stwierdzono, iż całkowita śmiertelność była niższa w przypadku intensywniejszej terapii hipolipemicznej. Wyniki tej metaanalizy sugerują, że największa korzyść z leczenia obniżającego stężenie LDL-C może wystąpić u pacjentów z wyższymi wyjściowymi stężeniami LDL-C potwierdzając tym samym sens indywidualizacji terapii hipolipemizującej.

W podsumowaniu rozprawy, doktorantka formułuje następujące wnioski:

1. przeprowadzone metaanalizy podkreślają silną skuteczność obniżania poziomu lipidów przeciwciał PCSK9 w szerokim spektrum populacji pacjentów z dyslipidemią, w tym włączając pacjentów z nietolerancją statyn, pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym czy pacjentów poddawanych podstawowej terapii statynami. Wyniki pozostały niezależne od rodzaju lub dawki przeciwciała PCSK9, lub wyjściowej strategii terapeutycznej. Pacjenci,

którzy otrzymywali przeciwciała PCSK9, mieli istotnie lepsze rokowanie a nowa strategia stanowiła bezpieczną opcję terapeutyczną.

2. Dostępne obecnie dane nie dostarczają dowodów na zaburzenia neurokognitywne związane z zastosowaniem przeciwciał PCSK9 u dorosłych z dyslipidemią.

3. Leczenie przeciwciałami PCSK9 może wpływać korzystnie u pacjentów z OZW nie tylko poprzez zmniejszenie poziomów LDL-C, ale także wczesną stabilizację blaszki miażdżycowej.

4. U pacjentów z OZW leczonych nowymi inhibitorami P2Y12 podwyższone poziomy PCSK9 są związane ze znacząco wyższą reaktywnością płytek i znacznie wyższą częstością zdarzeń miażdżycowo-zakrzepowych w rocznej obserwacji.

5. Im wyższy poziom wyjściowego LDL-C, tym większa korzyść z terapii obniżającej stężenie LDL-C. Strategia intensywnego obniżania stężenia LDL-C była związana ze zmniejszeniem śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej, ale tylko wtedy, gdy wyjściowy poziom LDL-C wynosił ≥ 100 mg/dl. Bardziej intensywne obniżanie stężenia LDL-C wiązało się również z poprawą rokowania.

W podsumowaniu warto podkreślić, iż prace włączone do tej rozprawy są niezwykle istotne z punktu widzenia poznawczego jak i klinicznego. Zaprezentowana do oceny praca stanowi w pełni oryginalne oraz merytorycznie wartościowe dokonanie Doktorantki i świadczy o odpowiednim opanowaniu warsztatu naukowego. Niewątpliwie wyniki ww. prac są pionierskie i zapisują się w światową literaturę wiedzy dot. roli inhibitorów PCSK9 w terapii pacjentów z dyslipidemią. Badania będące podstawą niniejszej rozprawy doktorskiej wnoszą istotny wkład w rozwój wiedzy nt. strategii terapeutycznych u pacjentów z dyslipidemią. Analizy prowadzone były w doskonałym ośrodku naukowo-dydaktycznym pod opieką uznanego eksperta a ich wszelkie ograniczenia zostały w sposób skrupulatny i dojrzały przedstawione w opublikowanych pracach zgodnie z wyuczonym warsztatem naukowym.

Osobiście wierzę, iż doktorantka nie poprzestanie na obecnym etapie analiz i będzie je kontynuowała w dalszych etapach swojej kariery naukowej jednocześnie przyczyniając się do poprawy rokowania pacjentów klinicznie trudnych, gdzie cały czas poszukujemy najbardziej optymalnych strategii terapeutycznych.

Niniejszą recenzję wykonuję z wielką przyjemnością w dowód uznania za profesjonalne zaprojektowanie nowatorskich badań.

W podsumowaniu stwierdzam z pełnym przekonaniem, iż rozprawa doktorska jest metodologicznie i merytorycznie całkowicie poprawna i jednoznacznie w pełni zasługuje na **wyróżnienie**.

Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o dopuszczenie lek. Michaliny Kołodziejczak do dalszych etapów przewodu doktorskiego i **wyróżnienie** niniejszej rozprawy doktorskiej.



Dr hab. med. **Miłosz J. Jaguszeński**, FESC

Profesor nadzwyczajny GUMed

I Katedra i Klinika Kardiologii

Gdański Uniwersytet Medyczny

Gdańsk, Polska

tel. 512157058

mjaguszeński@gumed.edu.pl