

RECENZJA

Do recenzji przedstawiono pracę lek. med. Julii Marii Umińskiej pt.: **„Wpływ hipotermii terapeutycznej na skuteczność działania tikagreloru oraz wyniki kliniczne leczenia pacjentów po pozaszpitalnym zatrzymaniu krążenia”**.

Rozprawę doktorską stanowi 6 publikacji wraz z omówieniem i streszczeniem liczącymi 19 stron. Doktorantka jest pierwszą autorką w 5 publikacjach i trzecią w jednej. Prace zamieszczono w recenzowanych czasopismach z łącznym IF 4.017, 60 punktami MNiSW. Pierwsza praca (*Folia Cardiologica* 2015) ma charakter poglądowy i zawiera obszerny ciekawy przegląd zagadnień dotyczących łagodnej hipotermii terapeutycznej (MTH) po NZK. Dwie prace zawierają szczegółowe protokoły planowanych badań (*Medical Research Journal* 2016). Dwie prace (*Cardiology Journal* 2019) zawierają wyniki oryginalnych badań stanowiących rozprawę doktorską. Szósta praca (*Cardiology Journal* 2019) jest retrospektywną i prospektywną analizą czynników rokowniczych w MTH. Omówienie zagadnień rozprawy doktorskiej, a także publikacje napisane są jasno i precyzyjnie, w poprawnym i ładnym języku polskim i angielskim, starannie wyedytowane.

Lek. med. Julia Maria Umińska zajęła się w swojej rozprawie doktorskiej oceną wpływu MTH na skuteczność działania tikagreloru oraz analizą skuteczności klinicznej i warunków prowadzenia MTH.

MTH jest zalecana do stosowania u chorych nieprzytomnych po NZK. Uzyskała najwyższą klasę rekomendacji w STEMI w wytycznych ESC jako udokumentowane leczenie poprawiające przeżywalność. MTH Jest złożonym postępowaniem stosowanym w skomplikowanych warunkach klinicznych. Kontrolowanie i optymalizacja warunków leczenia za pomocą MTH stanowi wyzwanie dla oddziałów intensywnej terapii kardiologicznej. W OZW stosowane jest jak najwcześniej leczenie przeciwplatekcyjne z tikagrelorem na czele. Różne czynniki, w tym MTH, mogą wpływać na ograniczenie skuteczności działania tikagreloru.

Wybór tematu pracy doktorskiej jest więc trafny i aktualny, a dzięki doświadczeniu Ośrodka, w którym praca została wykonana, opracowanie oparte jest na solidnej podstawie.

We wstępie Autorka interesująco przedstawiła podstawowe informacje o zasadach i efektach stosowania MTH u chorych pozostających w śpiączce po pozaszpitalnym zatrzymaniu krążenia (OHCA). Poruszyła zagadnienie skuteczności

klinicznej MTH i wskazała potrzebę poszukiwania determinantów poprawy stanu neurologicznego pacjentów. Przedstawiła też potrzebę określenia optymalnego miejsca pomiaru temperatury centralnej do monitorowania MTH. Doktorantka odniosła się też do problemu podwyższonego ryzyka powikłań zakrzepowych w tej grupie chorych i potencjalnych ograniczeń skuteczności działania leków antyagregacyjnych, w tym tikagreloru, rekomendowanego w podwójnej terapii przeciwplatek w OZW. Informacje zawarte we wstępie jasno uzasadniają wybór tematów badawczych, którymi zajęła się Autorka.

Wyznaczono 3 cele pracy:

1. Określenie wpływu MTH na antyagregacyjny efekt działania tikagreloru;
2. Zdefiniowanie determinantów skuteczności klinicznej MTH ze szczególnym uwzględnieniem przebiegu fazy indukcji;
3. Porównanie pomiarów temperatury w przelyku i w pęcherzu do monitorowania MTH.

Doktorantka szczegółowo sformułowała problemy badawcze odpowiadające celom pracy, stawiając pytania, na które miały odpowiedzieć wyniki pracy. Przedstawiono formalne hipotezy badawcze i spodziewane wyniki badań.

W omówieniu pracy, a także w opublikowanych artykułach, przedstawiono szczegółowo metody badań. Opisano zasady kwalifikowania chorych oraz prowadzenia MTH, metodykę badania farmakokinetyki i farmakodynamiki tikagreloru, z zastosowaniem 3 analizatorów do oceny stopnia zahamowania agregacji płytek, a także metody oznaczenia stężenia tikagreloru i jego aktywnego metabolitu. W celu analizy danych klinicznych połączono materiał retro- i prospektywny (badanie UNICORN) i przeprowadzono analizę statystyczną. W części dotyczącej pomiarów temperatury, niezależnie od kontroli automatycznej, zastosowano dodatkowe monitorowanie temperatury w przelyku i w pęcherzu moczowym, co zostało szczegółowo opisane. Zastosowano złożone metody statystyczne z analizą regresji włącznie.

Grupy badane stanowiło odpowiednio: 43 pacjentów z zawałem serca leczonych pPCI, w tym 13 po OHCA poddanych MTH, i 30 z niepowikłanym zawałem włączonych do badania farmakokinetycznego i farmakodynamicznego; 90 pacjentów hospitalizowanych z powodu OHCA w przebiegu ostrego zawału serca, poddanych procedurze MTH i leczonych pPCI; oraz 36 pacjentów po resuscytacji pozostających w śpiączce mózgowej po OHCA w przebiegu zawału serca, leczonych za pomocą

MTH i pPCI, u których dodatkowo kontrolowano i analizowano temperaturę w przełyku o pęcherzu moczowym.

Wyniki pracy w omówieniu, jak i szczegółowo w publikacjach, zostały przedstawione klarownie z odpowiednimi tabelami i rycinami. Wyniki te świadczą o pełnej realizacji celów badania.

W zakresie poszczególnych 3 celów badania Autorka wykazała, że:

1/ MTH może niekorzystnie wpływać na antyagregacyjny efekt tikagreloru. W badaniu farmakokinetycznym wykazano, że w grupie pacjentów leczonych MTH, którym podano nasycającą dawkę tikagreloru (180 mg), w ciągu pierwszych 12 godzin maksymalne stężenie tikagreloru we krwi było istotnie niższe niż w grupie pacjentów, u których nie stosowano hipotermii (no-MTH). Nie stwierdzono istotnej różnicy w stężeniu aktywnego metabolitu AR-C124910XX. Maksymalne stężenie tikagreloru było niższe w grupie MTH w porównaniu z no-MTH, jednak różnica nie była znamienna dla metabolitu. Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia tikagreloru był istotnie dłuższy w grupie pacjentów leczonych MTH. Największe różnice stężeń tikagreloru obserwowano w 2, 4 i 6 godzinie od podania dawki nasycającej.

W badaniu farmakodynamicznym porównującym reaktywność płytek krwi w obu grupach wykazano różnice w ciągu 24 godzin od podania dawki tikagreloru. Podobne wyniki uzyskano przy użyciu trzech metod oceny zahamowania agregacji i aktywności płytek. Najwyższą istotną różnicę między grupą no-MTH i MTH obserwowano 4 godziny po obciążeniu tikagrelorem. Słabsze hamowanie płytek krwi w grupie MTH spowodowało większą częstość występowania HPR w porównaniu z grupą no-MTH. Dwadzieścia cztery godziny po podaniu dawki nasycającej tikagreloru u wszystkich pacjentów w obu grupach zaobserwowano skuteczne hamowanie płytek krwi pomimo utrzymującego się silniejszego efektu antyagregacyjnego w grupie no-MTH.

Wykazana obniżona biodostępność tikagreloru w grupie MTH w konsekwencji powoduje osłabiony i opóźniony efekt antyagregacyjny tikagreloru. Na podstawie tych wyników Autorka sugeruje rozważenia alternatywnego leczenia przeciwpłytkowego (np.: dożylnego kangreloru) u chorych leczonych MTH.

2/ Determinantami skuteczności klinicznej MTH, ze szczególnym uwzględnieniem przebiegu fazy indukcji, były w zakresie predykcji wewnątrzszpitalnych zgonów: starszy wiek, niższy wynik w skali Glasgow Coma

Scale (GCS), wstrząs kardiogeny oraz wyższe podane dawki adrenaliny. Pacjenci, których wypisano w dobrym stanie neurologicznym Cerebral Performance Category (CPC) 1 lub 2 cechowali się znacznie dłuższą medianą czasu indukcji w porównaniu do pacjentów z CPC 3-5. Analiza jednoczynnikowa wykazała, że niższy poziom mleczanów, wyższy wyjściowy GCS, wyższa początkowa temperatura ciała, krótszy czas zatrzymania krążenia i krótszy czas resuscytacji krążeniowo-oddechowej były związane z czasem trwania indukcji MTH. W analizie wieloczynnikowej wykazano, że niezależnymi czynnikami wpływającymi na dłuższy czas fazy indukcji MTH był krótszy czas resuscytacji oraz mniejsze stężenie kwasu moczowego. Sam czas trwania indukcji hipotermii nie był niezależnym predyktorem wyniku leczenia. Nie potwierdzono związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy krótkim czasem indukcji a gorszym rokowaniem. Wyniki mogą sugerować, że gorszy wyjściowo stan neurologiczny, związany z gorszym rokowaniem, może przyspieszać fazę indukcji. Dlatego, według Autorki, nieuzasadnione jest, sugerowane przez niektórych badaczy, wydłużanie fazy indukcji hipotermii.

3/ Porównanie pomiarów temperatury w przełyku i w pęcherzu moczowym do monitorowania MTH pokazało, że średnia temperatura zmierzona w przełyku była istotnie niższa niż temperatura zmierzona w pęcherzu. Różnica temperatur utrzymywała się w ciągu wszystkich trzech faz hipotermii. Obserwowano jednak silną korelację pomiędzy tymi dwoma miejscami pomiaru temperatury. Spadek temperatury zmierzonej w przełyku podczas fazy indukcji był szybszy niż w przypadku pomiarów zmierzonych w pęcherzu. W konsekwencji czas do osiągnięcia stanu hipotermii (temperatury <34 stopni C) był istotnie dłuższy według pomiarów zmierzonych w pęcherzu. Używanie pomiarów w tym miejscu do sterowania hipotermią może wiązać się z podwyższonym ryzykiem powikłań związanych z nadmiernym obniżeniem temperatury. Pomiary temperatury w przełyku lepiej odzwierciedlają dynamikę zmian temperatury centralnej w czasie. Według Autorki pomiar temperatury w przełyku powinien być zalecaną metodą monitorowania i sterowania hipotermią.

Szczegółowa dyskusja pracy zawarta w poszczególnych opublikowanych artykułach jest poprowadzona ciekawie, kompetentnie i wnikliwie, z odpowiednim odniesieniem do piśmiennictwa. W omówieniu rozprawy doktorskiej Autorka przedstawiła konkretne wnioski oraz praktyczne implikacje wyników badań, które

przyniosły odpowiedzi na ważne pytania dotyczące strategii prowadzenia MTH u chorych po OHCS.

Autorka w publikowanych artykułach krytycznie przedstawiła ograniczenia przeprowadzonych badań, do których należą:

- w pracy dotyczącej tikagreloru stosunkowo mała liczebność grupy po OHCA leczonej MTH, uniemożliwiająca zróżnicowanie wpływu MTH od wpływu zaburzeń krążenia i dysfunkcji CUN na farmakokinetykę i farmakodynamikę tikagreloru;

- w pracy dotyczącej czynników przewidujących rokowanie i wydłużoną indukcję MTH częściowo retrospektywny i obserwacyjny charakter badania oraz trudności w określeniu punktów czasowych;

- w pracy dotyczącej miejsc pomiaru temperatury brak innych miejsc pomiaru, w tym w tętnicy płucnej jako złotego standardu.

Z obowiązku recenzenta przedstawiam kilka uwag i pytań dotyczących rozprawy doktorskiej:

1/ Wykazana w pracy obniżona biodostępność i ograniczone efekty antyagregacyjne tikagreloru w MTH są jednym z postulowanych mechanizmów prozakrzepowych tej metody leczenia. Jakie inne mechanizmy mogą być brane pod uwagę?

2/ Czy przedstawione w pracy rozbieżności poziomu reaktywności płytek, np. w 6-tej godzinie od podania dawki nasycającej tikagreloru, mogą być zależne od temperatury badanych próbek krwi w odniesieniu do poszczególnych zastosowanych metod: Multiplate, VerifyNow i VASP?

3/ Doktorantka proponuje alternatywne do tikagreloru leczenie przeciwplatek, np. dożylny kangrelor, u chorych leczonych MTH. Czy zastosowanie rozpuszczalnej formy tikagreloru mogłoby poprawić skuteczność tego leku w MTH?

4/ Czy w związku ze zmiennością zahamowania agregacji po tikagrelorze u chorych leczonych MTH Doktorantka widziałaby potrzebę indywidualizacji leczenia przeciwplatekowego na podstawie oznaczeń funkcji płytek?

5/ Odpowiednio dobrane, obszerne piśmiennictwo zostało przedstawione w opublikowanych pracach. Pomocne byłoby odniesienie informacji zawartych w omówieniu rozprawy (ciekawie napisanym wstępie) do odpowiednich pozycji piśmiennictwa.

Powyższe uwagi nie mają istotnego znaczenia dla wartości i oceny pracy, która jest jednoznacznie pozytywna.

Rozprawa doktorska lek. med. Julii Marii Umińskiej zawiera oryginalne, wartościowe i ważne dla praktyki klinicznej wyniki dotyczące ograniczeń leczenia przeciwpłytkowego, czynników prognostycznych oraz standardów pomiaru temperatury w MTH u chorych po OHCA. Świadczy o zaawansowanej umiejętności prowadzenia badań naukowych, bardzo dobrej znajomości piśmiennictwa, biegłej zdolności posługiwania się metodami statystycznymi, a także umiejętności publikacji prac naukowych w recenzowanych czasopismach.

Rozprawa ta może być wzorem prac doktorskich ze względu na:

- bardzo dobrze uzasadniony wybór tematu pracy odnoszącej się do ważnych pytań klinicznych,
- staranne zaplanowanie pracy i klarowne konsekwentne przedstawienie celów pracy i hipotez badawczych,
- uzyskanie i zrealizowanie projektu badawczego w oparciu o grant naukowy (Diamantowy Grant Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego),
- nowatorskie wyniki z ważnymi wnioskami praktycznymi,
- opublikowanie wyników badań w kilku artykułach w recenzowanych czasopismach.

Stwierdzam, że praca lek. med. Julii Marii Umińskiej spełnia wszystkie zawarte w Ustawie warunki dotyczące rozprawy doktorskiej i zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Pracę doktorską lek. med. Julii Marii Umińskiej jako szczególnie interesującą i wartościową rekomenduję do wyróżnienia.



Warszawa 7.04.2019

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Budaj
Klinika Kardiologii CMKP,
Szpital Grochowski Warszawa
abudaj@kkcmkp.pl