



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, 04.04.2019 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

"Wpływ hipotermii terapeutycznej na skuteczność działania tikagreloru oraz wyniki kliniczne leczenia pacjentów po pozaszpitalnym zatrzymaniu krążenia"

lek. Julii Marii Umińskiej

Współczesne zdobycze nauki w medycynie i farmacji pomagają w zrozumieniu wielu mechanizmów działania leków oraz dostarczają informacji o najbardziej optymalnych strategiach leczenia pacjentów kardiologicznych. Nadto, należy zauważyć konsekwentny proces implementowania inwazyjnych metod leczenia chorób sercowo-naczyniowych, a w szerszym kontekście zmianę postrzegania kardiologii i ewolucję tej specjalizacji od domeny zachowawczej - po zabiegową. Niestety, mimo znacznego rozwoju technik inwazyjnych oraz stosowania coraz bardziej optymalnych metod terapeutycznych w grupie pacjentów kierowanych do pracowni hemodynamicznych z rozpoznaniem zawału serca, choroby sercowo-naczyniowe stanowią nadal najczęstszą przyczynę zgonów na świecie. Rozwój nauk podstawowych doprowadził do pogłębienia zrozumienia patomechanizmów zawału serca, które wedle aktualnej wiedzy, jest zwykle skutkiem pęknięcia blaszki miażdżycowej, ekspozycji do światła naczyń elementów macierzy zewnątrzkomórkowej, aktywacji płytek krwi i docelowo ich agregacji. W związku z tym, iż aktywacja płytek krwi odgrywa kluczową rolę w patofizjologii zawału serca, skuteczność terapii przeciwplatekowej przy zachowaniu jej

bezpieczeństwa, stanowi jeden z najważniejszych elementów strategii postępowania zarówno w fazie ostrej zawału serca jak i w obserwacji odległej. Badania prowadzone nad lekami przeciwplatekowymi, i szczególnie tymi najnowszymi – tikagrelor / prasugrel - poprawiają skuteczność leczenia oraz istotnie rokowanie, w tym śmiertelność. Obok zjawisk nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych ważnym elementem, na który powinniśmy, jako naukowcy i klinicyści, zwrócić uwagę, jest oporność na leki przeciwplatekowe, problem szczególnie istotny w grupie pacjentów z zawałem serca poddawanych pierwotnej PCI.

Z patofizjologicznego punktu widzenia stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej (*ang. dual antiplatelet therapy, DAPT*), obejmującej inhibitor platekowego receptora P2Y₁₂ i kwas acetylosalicylowy, jest kluczowym elementem terapii pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, leczonych PCI. Wyniki badania PLATO pokazały, że stosowanie tikagreloru, nowego inhibitora platekowego receptora P2Y₁₂, w porównaniu z kłopidogrelem, zmniejsza śmiertelność oraz częstość incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów po zawale serca. Przewaga tikagreloru nad kłopidogrelem jest spowodowana szybszym, silniejszym i bardziej zrównoważonym w czasie działaniem. Ponadto, u części pacjentów obserwuje się genetycznie uwarunkowaną oporność na działanie kłopidogrelu.

Szacuje się, iż u około 10 procent ostrych zawałów serca powikłanych jest wstrząsem kardiogenym, a duży odsetek pacjentów kierowanych jest do pracowni hemodynamicznych po pozaszpitalnym zatrzymaniu krążenia (*ang. out-of-hospital cardiac arrest, OHCA*), które, jak słusznie przytacza doktorantka, pozostaje najczęstszą przyczyną nagłej śmierci w krajach wysoko rozwiniętych. Łagodna hipotermia terapeutyczna (*ang. mild therapeutic hypothermia, MTH*) jest rekomendowaną opcją terapeutyczną, w odniesieniu do której udowodniono, że zwiększa przeżywalność pacjentów po zatrzymaniu krążenia (*klasa wskazań I, poziom wiarygodności B*). Wobec doniesień o podwyższonym ryzyku powikłań zakrzepowych w tej grupie chorych celowe jest badanie skuteczności działania leków antyagregacyjnych. Jak wskazują liczne doniesienia, u pacjentów z zawałem serca poddawanych MTH zaobserwowano większą częstość występowania zakrzepicy w stencie, opisywano słabszy efekt antyagregacyjny kłopidogrelu. Skuteczność innych doustnych leków antyagregacyjnych, w tym tikagreloru, oraz sam mechanizm wpływu hipotermii terapeutycznej na aktywność płytek krwi, nie są poznane.

Ponadto, ze względu na ponad 50% ryzyko zgonu pacjentów z zawałem serca po OHCA, wysoce uzasadnionym jest poszukiwanie determinantów skuteczności MTH. Określenie determinantów skuteczności klinicznej MTH może przyczynić się do optymalizacji tej strategii leczenia.

Jak słusznie zauważa doktorantka, mimo, iż obecnie zaleca się utrzymanie temperatury ciała pacjentów, u których zastosowano MTH na poziomie 32-34 stopni C lub w przypadku alternatywnej strategii TTM utrzymywanie temperatury docelowej na poziomie 36 stopni C, dotychczas nie określono optymalnego miejsca pomiaru tzw. temperatury centralnej do monitorowania MTH. Sugeruje się, aby dokonywać pomiarów w przynajmniej dwóch różnych miejscach. Niezależnie od wybranej temperatury docelowej, niezbędne są dokładne, ciągłe pomiary temperatury głębokiej ciała pacjenta. Najczęściej wykorzystywanymi miejscami pomiaru temperatury są przełyk i pęcherz moczowy. Niektóre badania sugerują, że pomiar temperatury w pęcherzu może być mniej dokładny, w szczególności w fazie indukcji MTH, gdy temperatura szybko się obniża.

Poważnym ograniczeniem tych doniesień jest bardzo mała liczebność badanych grup. Z tego powodu zasadne wydaje się przeprowadzenie badania porównującego dwa najczęściej stosowane miejsca pomiaru tj. przełyk i pęcherz moczowy, które pozwoli na ocenę praktycznej przydatności tych dwóch miejsc do sterowania procedurą MTH.

Lek. Julia Umińska podjęła się w swojej rozprawie doktorskiej oceny wpływu hipotermii terapeutycznej (MTH) na antyagregacyjny efekt działania tikagreloru, zdefiniowania determinantów skuteczności klinicznej MTH ze szczególnym uwzględnieniem przebiegu fazy indukcji oraz porównania pomiarów temperatury w przełyku i w pęcherzu do monitorowania MTH.

Rozprawa doktorska obejmuje tematykę zawartą w sześciu opublikowanych pracach oryginalnych stanowiących spójny tematycznie cykl. Należy zauważyć, iż doktorantka jest pierwszym autorem lub dzieli pierwsze autorstwo w pięciu z ww. publikacji. Warto podkreślić, że są to prace oryginalne (*ang. original research*), niezwykle istotne z punktu widzenia poznawczego jak i klinicznego. Rozprawę doktorską otwiera obszerny wstęp zawierający m.in. przesłanki do prowadzenia badań oraz jasno zdefiniowane cele badania, hipotezy badawcze, metodykę badań, kończy natomiast podsumowanie

wyników, wnioski i potencjalne implikacje kliniczne. Całość została podsumowana w formie syntetycznego streszczenia w języku polskim i angielskim.

We wstępie doktorantka kompetentnie i rzeczowo przedstawia skalę problemu, przegląd wyników aktualnych i dotychczas prowadzonych badań wskazujących na potencjalną rolę hipotermii terapeutycznej (MTH) na antyagregacyjny efekt działania kłopidogrelu, starszego inhibitora rec. P2Y₁₂, definiuje konieczność określenia determinantów skuteczności klinicznej MTH, co pozwoli na lepsze szacowanie ryzyka pacjentów poddawanych hipotermii, ze szczególnym uwzględnieniem przebiegu fazy indukcji oraz istotę porównania pomiarów temperatury w przelyku i w pęcherzu do monitorowania MTH.

Wstęp doskonale wprowadza czytelnika w problematykę przeprowadzonych badań oraz uzasadnia sformułowane cele badawcze. W związku z rosnącą liczbą doniesień nt. wpływu MTH na antyagregacyjny efekt leków przeciwplatektykowych będących inhibitorami rec. P2Y₁₂ wyniki badań będące podstawą niniejszej rozprawy doktorskiej, wpisują się w sposób istotny w dziedzinę kardiologii, niosąc za sobą znaczące implikacje kliniczne.

Opisując wyniki badań doktorantka wskazuje, iż biodostępność tikagreloru była znacząco obniżona, a jego stężenie we krwi narastało z opóźnieniem w grupie pacjentów po OHCA w przebiegu zawału serca leczonych PCI i MTH w porównaniu z pacjentami z niepowikłanym zawałem serca bez MTH. W konsekwencji u pacjentów poddawanych hipotermii efekt antyagregacyjny tikagreloru był osłabiony i opóźniony. Niekorzystny stan neurologiczny przy wypisie u pacjentów po OHCA leczonych łagodną hipotermią terapeutyczną był związany ze starszym wiekiem pacjenta oraz z niższym wynikiem w skali GCS przy przyjęciu do szpitala. Doktorantka wskazuje, iż czynnikami ryzyka zgonu wewnątrzszpitalnego są: starszy wiek, duże dawki adrenaliny podanej w trakcie resuscytacji, niższy wynik w skali GCS przy przyjęciu do szpitala oraz wstrząs kardiogeny. Krótszy czas resuscytacji i niższy poziom kwasu moczowego mogą stanowić predyktory dłuższego czasu fazy indukcji hipotermii terapeutycznej. Co najbardziej interesujące, sam czas trwania indukcji hipotermii nie był niezależnym predykatorem wyniku leczenia.

W podsumowaniu wyników doktorantka zaznacza, iż jednoczesne monitorowanie temperatury w pęcherzu i przelyku jest łatwym w zastosowaniu połączeniem metod. W związku z tym, iż wartości temperatury zmierzonej w pęcherzu moczowym podczas

hipotermii terapeutycznej mogą zmieniać się z opóźnieniem w stosunku do zmian temperatury zmierzonych w przełyku, należy przyjąć, że pomiary temperatury w przełyku lepiej odzwierciedlają dynamikę zmian temperatury centralnej w czasie. Pomiar temperatury w przełyku powinien być zalecaną metodą monitorowania i sterowania hipotermią.

Niewątpliwie wyniki ww. prac są pionierskie i zapisują się w światową literaturę wiedzy nt. terapii przeciwplatek w grupie pacjentów z zawałem serca kierowanych do pracowni hemodynamicznej, optymalizacji monitorowania MTH jak i determinant skuteczności klinicznej MTH, co pozwoli na lepsze szacowanie ryzyka pacjentów poddawanych hipotermii.

Pewien niedosyt w kontekście przeprowadzonych badań budzi fakt, że do badań włączono niewielką grupę pacjentów. Ponadto, niewątpliwie, dużo większą wartość kliniczną przyniosłoby określenie mechanizmu wpływu hipotermii na efekt działania tikagreloru. Wciąż bowiem nie jesteśmy pewni, czy MTH sama w sobie czy raczej centralizacja krążenia odpowiada za upośledzenie wchłaniania tikagreloru. Wyniki badania ISAR-SHOCK wskazują na wielowymiarową skalę problemu. Ponadto, z uwagi na małą grupę badaną, nie określono wpływu obniżenia biodostępności tikagreloru oraz opóźnienia narastania jego stężenia we krwi po OHCA w przebiegu zawału serca leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową na kliniczne twarde punkty końcowe. Nie określono farmakodynamiki tikagreloru.

Ten fakt w żadnym stopniu nie umniejsza niniejszej rozprawie doktorskiej, tym bardziej, iż wszelkie ograniczenia wszystkich badań będących podstawą niniejszej dysertacji zostały w sposób skrupulatny przedstawione w opublikowanych pracach.

W podsumowaniu rozprawy, doktorantka formułuje następujące wnioski:

1. biodostępność tikagreloru była znacząco obniżona, a jego stężenie we krwi narastało z opóźnieniem w grupie pacjentów po OHCA w przebiegu zawału serca leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową i MTH w porównaniu z pacjentami z niepowikłanym zawałem serca bez hipotermii terapeutycznej. W konsekwencji u pacjentów poddawanych hipotermii efekt antyagregacyjny tikagreloru był osłabiony i opóźniony;

2. niekorzystny stan neurologiczny przy wypisie u pacjentów po OHCA leczonych łagodną hipotermią terapeutyczną jest związany ze starszym wiekiem pacjenta oraz z niższym wynikiem w skali GCS przy przyjęciu do szpitala. Czynnikiem ryzyka zgonu wewnątrzszpitalnego są: starszy wiek, duże dawki adrenaliny podanej w trakcie resuscytacji, niższy wynik w skali GCS przy przyjęciu do szpitala oraz wstrząs kardiogeny. Krótszy czas resuscytacji i niższy poziom kwasu moczowego mogą stanowić predyktory dłuższego czasu fazy indukcji hipotermii terapeutycznej. Ponadto doktorantka konkluduje, iż sam czas trwania indukcji hipotermii nie był niezależnym predykatorem wyniku leczenia;

3. jednoczesne monitorowanie temperatury w pęcherzu i przełyku jest łatwym w zastosowaniu połączeniem metod. Wartości temperatury zmierzonej w pęcherzu moczowym podczas hipotermii terapeutycznej mogą zmieniać się z opóźnieniem w stosunku do zmian temperatury zmierzonych w przełyku. Doktorantka wnioskuje, iż należy zatem przyjąć, że pomiary temperatury w przełyku lepiej odzwierciedlają dynamikę zmian temperatury centralnej w czasie. Pomiar temperatury w przełyku powinien być zalecaną metodą monitorowania i sterowania hipotermią.

Badania będące podstawą niniejszej rozprawy doktorskiej wnoszą istotny wkład w rozwój wiedzy nt. strategii terapeutycznych u pacjentów z zawałem serca. Dlatego też, uważam za bardzo wartościowe, z punktu widzenia poznawczego jak i klinicznego, podjęcie przez lek. Julię Marię Umińską tematyki wpływu MTH na skuteczność działania tikagreloru oraz wyników klinicznych leczenia pacjentów po OHCA. Badania prowadzone były w doskonałym ośrodku naukowo-dydaktycznym pod opieką uznanych ekspertów. Wartości pracy nie ujmują ograniczenia metodologiczne prac, które w sposób sumienny zostały, zgodnie z wyuczonym warsztatem naukowym, jak i z rekomendacjami recenzentów poszczególnych prac, umieszczone w publikacjach. Osobiście wierzę, iż doktorantka nie poprzestanie na obecnym etapie badań 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. Julii Marii Umińskiej 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