



Recenzja pracy doktorskiej lek. med. Bogumiła Ramotowskiego pt. „Wpływ zaprzestania palenia papierosów na zahamowanie agregacji płytek u chorych leczonych kłopidogrelem”

Pomimo dostępności nowych inhibitorów płytkowego receptora P2Y₁₂, kłopidogrel nadal pozostaje szeroko stosowanym lekiem antyagregacyjnym, szczególnie w populacji chorych ze stabilną dławicą piersiową. Znaczna, uwarunkowana wieloma czynnikami między- i wewnątrzsobnicza zmienność antyagregacyjnego działania kłopidogrelu implikuje nieprzewidywalność kliniczną tego leku. Podjęta przez Doktoranta analiza wpływu zaprzestania palenia papierosów na zahamowanie agregacji płytek krwi u chorych leczonych kłopidogrelem wpisuje się w toczącą się aktualnie dyskusję dotyczącą indywidualizacji terapii antyagregacyjnej.

We Wstępie swojej rozprawy doktorskiej lek. med. Bogumił Ramotowski szeroko przedstawił zagadnienia dotyczące uzależnienia od tytoniu, metody wspomagania zaprzestania palenia, efekty kliniczne palenia i zaprzestania palenia papierosów, w tym tzw. „paradoks palacza”. Ponadto opisał specyfikę metabolizmu kłopidogrelu oraz jego miejsce w terapii antyagregacyjnej pacjentów z chorobą wieńcową. Opis zjawiska oporności na ten lek prowadzi do merytorycznego uzasadnienia wyboru tematu pracy.

Planując badania Autor pracy postanowił przeprowadzić ocenę wpływu zaprzestania palenia na poziom zahamowania agregacji płytek krwi mierzony przy użyciu przyłóżkowego analizatora VerifyNow u chorych po PCI leczonych kłopidogrelem.



W rozdziale Metodyka Doktorant przedstawił schemat badania z kryteriami włączenia i wyłączenia, metodę badania agregacji płytek krwi, metody obiektywizacji zaprzestania palenia papierosów, metodykę badań farmakokinetycznych obejmujących kłopidogrel i jego metabolity oraz metodę identyfikacji wybranych genetycznych polimorfizmów białek CYP1A2 i CYP2C19. Ponadto precyzyjnie zdefiniował pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe badania i opisał zastosowane narzędzia statystyczne.

Wyniki są opracowane w sposób czytelny, a jednocześnie bardzo szczegółowy. Cennym uzupełnieniem tej części pracy są bardzo starannie wykonane tabele oraz ryciny.

Dyskusja została przeprowadzona rzeczowo. Wszechstronna analiza wyników badań pozwoliła Autorowi na poczynienie szeregu oryginalnych spostrzeżeń, które w istotny sposób wzbogacają wiedzę na temat wpływu zaprzestania palenia oraz innych analizowanych czynników na farmakokinetykę i farmakodynamikę kłopidogrelu. Te istotne z naukowego i klinicznego punktu widzenia obserwacje Doktorant przedstawił w podsumowaniu wyników pracy oraz w końcowym wniosku.

Piśmiennictwo w liczbie 93 pozycji zostało przez Autora umiejętnie dobrane i właściwie wykorzystane w pracy.

Przedstawiona mi do recenzji praca poza wzorowym przygotowaniem redakcyjnym stanowi niezwykle wartościowy wkład w badania nad strategią leczenia antyagregacyjnego pacjentów po zabiegach interwencyjnych na tętnicach wieńcowych. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że jest to pierwsze przeprowadzone w populacji europejskiej, prospektywne badanie wpływu zaprzestania palenia na agregację płytek krwi w trakcie leczenia kłopidogrelem. Badanie zostało zaplanowane bardzo ambitnie jako kompleksowa ocena wpływu zaprzestania palenia na tle innych czynników klinicznych i genetycznych na efekt antyagregacyjny oraz na stężenia



klopidogrelu i jego metabolitów w surowicy krwi. Projekt, poza złożonością analiz stanowił poważne wyzwanie logistyczne wymagające dodatkowo obiektywizacji deklaracji pacjentów dotyczących zaprzestania palenia. Ogromny zakres przedsięwzięcia dobrze unaocznia diagram nr 1 pokazujący udział pacjentów w badaniu. Zastosowanie obiektywnej metody weryfikacji deklaracji pacjentów stanowi o wiarygodności wyników, a przez to o ich wysokiej wartości.

To godne uznania badanie ma jednak swoje ograniczenia. Większość z nich została trafnie przedstawiona przez Doktoranta w podrozdziale Ograniczenia Badania. Należy jednak dodać, że badanie polimorfizmów genetycznych, w szczególności w odniesieniu do enzymu CYP2C19 zostało ograniczone wyłącznie do dysfunkcyjnego allelu CYP2C19*2, natomiast pominięto inne rzadsze allele dysfunkcyjne oraz allel wzmożonej funkcji CYP2C*17, co mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki (A. Kubica i wsp. *J Thromb Thrombolysis*. 2011 Nov;32(4):459-66.). Wydaje się, że warto podjąć próbę uzupełnienia tych danych w celu podniesienia wartości merytorycznej tego ciekawego projektu.

W Dyskusji Autor wskazuje na niską (8,5%), znacznie niższą niż w piśmiennictwie, częstość występowania niewystarczającej odpowiedzi na klopidogrel w badanej populacji. Jednak te obserwacje wydają się spójne z podobnymi badaniami odległymi w stosunku do zabiegu interwencyjnego – w moich własnych badaniach częstość nieadekwatnej odpowiedzi na klopidogrel po 3 miesiącach wynosiła 6,21% (A. Kubica i wsp. *Eur J Pharmacol*. 2014 Nov 5;742:47-54). Wyższa częstość oporności na klopidogrel jest charakterystyczna dla wczesnego okresu okołozabiegowego.

Kończąc moją ocenę pracy stwierdzam, że temat rozprawy doktorskiej jest wyjątkowo interesujący, a jej wyniki są potencjalnie bardzo ważne praktycznie,



UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU

Wydział Nauk o Zdrowiu
Collegium Medicum w Bydgoszczy

szczególnie w aspekcie możliwości indywidualizacji terapii antyagregacyjnej u pacjentów rozstających się z nałogiem palenia. Niezwykle atrakcyjna koncepcja czasowej zamiany kłopidogrelu na tikagrelor lub prasugrel może okazać się metodą eliminującą podwyższone ryzyko powikłań zakrzepowych wynikających z osłabienia antyagregacyjnego efektu kłopidogrelu bezpośrednio po zaprzestaniu palenia papierosów.

Oceniana praca spełnia ustawowe kryteria rozprawy doktorskiej.

Podsumowując wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie wniosek o dopuszczenie lek. med. Bogumiła Ramotowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Lektura ocenianej pracy była dla mnie dużą przyjemnością. Jestem przekonana, że wyniki tego badania w krótkim czasie zostaną opublikowane w renomowanym czasopiśmie naukowym, dlatego dodatkowo wnoszę o podjęcie uchwały w sprawie przyznania wyróżnienia tej rozprawy doktorskiej.

Bydgoszcz, 14.12.2017 r.

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Promocji Zdrowia
A. Kubica
dr hab. Aldona Kubica, prof. UMK