

Dr hab. n. med. Wiktor Kulickowski
Katedra i Klinika Kardiologii
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

Wrocław, 3. stycznia 2018r.

Recenzja pracy doktorskiej lek. Bogumiła Ramotowskiego

Wpływ zaprzestania palenia papierosów na zahamowanie agregacji płytek u chorych leczonych kłopidogrelem

Epidemia uzależnienia od tytoniu jest jednym z największych zagrożeń współczesnego świata, a związek pomiędzy paleniem papierosów i wieloma chorobami jest udowodniony. Pałacy częściej chorują i umierają z powodu schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Zaprzestanie palenia z kolei poprawia rokowanie i wydłuża życie w porównaniu z osobami nadal palącymi. Nasze postrzeganie tego nałogu jest więc jednoznacznie negatywne. Tym bardziej intrygująco brzmią doniesienia o możliwym korzystnym krótkoterminowym wpływie palenia papierosów na rokowanie po zawale serca leczonym fibrynolitycznie i u pacjentów stosujących kłopidogrel. Jakkolwiek era leczenia zawału serca za pomocą fibrynolizy odeszła w przeszłość, to stosowanie kłopidogrelu jest postępowaniem standardowym po planowych ale i często po pilnych interwencjach wieńcowych.

U osób palących zażywających kłopidogrel stwierdza się większe zahamowanie reaktywności płytek krwi w porównaniu z osobami niepalącymi. Mechanizm ten tłumaczy się najczęściej indukowaniem przez węglowodory aromatyczne zawarte w dymie papierosowym wątrobowych szlaków enzymatycznych doprowadzających do większej syntezy aktywnej postaci leku. Lepsza blokada płytek krwi przez bardziej dostępny we krwi aktywny metabolit kłopidogrelu wpływać więc może na mniejszą częstość ponownych incydentów niedokrwienych u osób palących.

Jako kardiolodzy namawiamy i pomagamy naszym pacjentom zaprzestać palenia. Czy w świetle powyższych danych dotyczących tzw. „paradoksu palacza” nie wystawiamy naszych pacjentów na jakieś ryzyko, szczególnie w perspektywie krótkoterminowej?

Aby zgłębić to zagadnienie lekarz Bogumił Ramotowski w swojej rozprawie doktorskiej ocenił wpływ zaprzestania palenia papierosów na zahamowanie agregacji płytek krwi u chorych leczonych kłopidogrelem.

Przedstawiona do recenzji rozprawa ma układ typowy. Liczy 99 stron, zawiera 22 tabele, 7 rycin, 1 diagram oraz 2 załączniki. W rozprawie cytowanych jest 93 pozycje literaturowe.

We wstępie Autor omawia zagadnienia związane ze szkodliwością palenia oraz korzyści płynące z zaprzestania palenia. Omawia metody nefarmakologiczne i farmakologiczne wspomagające proces zaprzestania palenia. Następnie przedstawia związek pomiędzy nikotynizmem a chorobą wieńcową oraz zjawisko „paradoksu palacza”. Osobnym zagadnieniem opisanym we wstępie jest mechanizm działania kłopidogrelu oraz metody oceny reaktywności płytek krwi.

Całość wstępu jest napisana zwięźle, w sposób czytelny, bez nadmiernego zatrzymywania się nad zagadnieniami pobocznymi, których można by przy tak szerokim temacie dowolnie rozwijać. Świadczy to przede wszystkim o dobrej znajomości licznych przedstawianych we wstępie zagadnień i zdolność do skupienia się na tych aspektach, z których wynika uzasadnienie wyboru tematu pracy i jasno opisany jej cel.

Z tej samej wiedzy wynika dobrze zaplanowana i przedstawiona metodyka pracy. W rozdziale tym Autor w sposób logiczny przedstawia kryteria włączenia i wyłączenia z badania, schemat badania oraz metody badawcze. W opinii Recenzenta prawidłowo wybrano jedną z trzech przebadanych szeroko metod oceny odpowiedzi na kłopidogrel za pomocą systemu VerifyNow. Na pochwałę zasługuje również decyzja co do oznaczania kłopidogrelu i jego metabolitów w osoczu; w dużej części prac nad odpowiedzią na leczenie przeciwplatek badacze ograniczają się jedynie do oceny agregacji płytek bez odnoszenia jej do poziomu leku przeciwplatekowego we krwi. Podobnie jest z polimorfizmem genów kodujących enzymy wątrobowe metabolizujące kłopidogrel do postaci aktywnej, których oznaczenia również podjął się Autor. Zwraca uwagę dokładnie przedstawiona metodyka laboratoryjna oznaczeń metabolitów kłopidogrelu jak i oznaczeń genetycznych.

W celu obiektywizacji zaprzestania lub nie palenia papierosów nie ograniczono się do jedynie zebrania wywiadu od pacjenta ale zastosowano obiektywne metody

oceniające stężenie tlenu węgla w wydychanym powietrzu i poziom metabolitu nikotyny w moczu.

Całość zastosowanej metodyki robi wrażenie, ponieważ jej dokładne zastosowanie, logistyka i dbałość o jakość pobieranego materiału u 117 a następnie 87 pacjentów podczas obu wizyt wymagała od Autora z pewnością dużego zaangażowania sił i środków.

Analiza statystyczna przeprowadzona jest prawidłowo.

Wyniki badania pokazują, że płytki krwi stają się istotnie bardziej reaktywne po zaprzestaniu palenia papierosów co odpowiada pierwszorzędowemu punktowi końcowemu badania. Dodatkowo Autor przedstawia 7 dalszych wniosków odpowiadających na postawione drugorzędowe punkty końcowe badania.

Wyniki są przedstawione w sposób przejrzysty i w pełni wyczerpują postawione przez Autora pytania kliniczne.

W dyskusji Autor w sposób umiejętny zestawia swoje wyniki z wynikami innych badaczy. Należy zwrócić uwagę i zgodzić się z Autorem, że omawiane wyniki są pierwszymi w literaturze oceniającymi związek zaprzestania palenia i zahamowania agregacji płytek krwi z zastosowaniem obiektywnego testu oceniającego natężenie palenia papierosów. Jest to również pierwsza analiza wpływu zaprzestania palenia na zahamowanie agregacji u chorych leczonych kłopidogrelem w populacji europejskiej.

Ważnym fragmentem dyskusji są ograniczenia badania. Autor wymienia w opinii Recenzenta wszystkie istotne ograniczenia, z czego szczególnie jedno zwraca uwagę, biorąc pod uwagę wyniki innych badaczy. W pracy nie udowodniono związku pomiędzy poziomem metabolitów kłopidogrelu, w tym aktywnego metabolitu a stopniem zahamowania agregacji płytek krwi. W celu wyjaśnienia tej obserwacji warto przeprowadzić oceną poziomu tych związków w różnych punktach czasowych, o czym Autor również wspomina. Możliwe jest też prześledzenie możliwych błędów przedanalizacyjnych. Jeśli jednak wynik Autora jest prawdziwy to jaka inna przyczyna może stać za zmianą reaktywności płytek po zaprzestaniu palenia papierosów? Nie było to oczywiście przedmiotem recenzowanej rozprawy, ale może stanowić asumpt do przyszłych badań.

Pomimo dużej wartości merytorycznej w trakcie lektury rozprawy nasunęły się Recenzentowi pewne uwagi.

Do badania włączono pacjentów zarówno po ostrym zespole wieńcowych jak i po zabiegach planowych. Z rozważą wybrano moment oceny agregacji płytek krwi po co najmniej 30 dniach od zabiegu, kiedy reaktywność płytek krwi w większości przypadków stabilizuje się. Warto jednak w opinii Recenzenta przeprowadzić dodatkową analizę pacjentów z obu podgrup.

Autor ocenia różnicę w agregacji płytek krwi pomiędzy grupami osób nadal palących i tych, którzy zaprzestali palenia. W celu pełnego obrazu zmienności agregacji warto wykonać również osobną analizę wewnątrz każdej grupy.

W końcowym wniosku Autor pisze, że osłabienie działania kłopidogrelu może wpływać na zwiększenie krótkoterminowego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowego. Jest to oczywiście przypuszczenie, które może być ocenione w kolejnych badaniach.

Powyższe drobne uwagi w żadnym stopniu nie podważają bardzo dużej wartości merytorycznej przedstawionej do recenzji rozprawy. Jeszcze raz pragnę podkreślić moje uznanie dla wkładu pracy Doktoranta w przeprowadzenie badania.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.).

Wnoszę do Wysokiej Rady Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie o dopuszczenie lekarza Bogumiła Ramotowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wiktor Kuliczkowski

Wrocław, 3. stycznia 2018 roku

