

INSTYTUT PSYCHIATRII I NEUROLOGII I KLINIKA NEUROLOGICZNA

Konsultant : Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz

Al. Sobieskiego 9, 02-957 WARSZAWA tel. (0-22) 45-82-548, fax: (0-22) 45-82-566

KK/50/2017

Warszawa, dn. 2017-03-28

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ LEK. MED. SZYMONA JURGA

„Wpływ simwastatyny na rozmiar kompleksu intima-media tętnic szyjnych u osób z czynnikami ryzyka chorób naczyniowych”

Aterogeneza stanowi zasadniczy problem współczesnej medycyny. Postępujące zmiany miażdżycowe są bezpośrednią przyczyną zawału serca i udaru mózgu, które powodują wysoki odsetek zgonów nie tylko u osób starszych, ale również w populacji osób poniżej 65 r.ż. Jak spowolnić proces aterogenezy to zasadnicze pytanie, na które wciąż nie znamy odpowiedzi. Jeżeli znajdziemy metodę, która pozwoli zatrzymać lub spowolnić ten proces to życie ludzkie ulegnie istotnemu wydłużeniu. Dlatego temat pracy doktorskiej lek. med. Szymona Jurga uważam za bardzo istotny. Simwastatyna jest powszechnie stosowanym lekiem u chorych z objawami hipercholesterolemii, która jak wykazały wielośrodkowe badania kliniczne zmniejsza ryzyko występowania zawału serca i udaru niedokrwiennego mózgu. Uważa się, że pozytywny efekt statyn w profilaktyce wtórnej udaru związany jest nie tylko z wyrównaniem zaburzeń gospodarki lipidowej, ale prawdopodobnie jest wynikiem stabilizacji blaszek miażdżycowych, co ma podstawowy wpływ na zmniejszenie ryzyka występowania udaru mózgu i zawału serca.

Hipoteza pracy, że stosowanie statyn może wpływać hamująco na grubość kompleksu intima media, co potencjalnie można oceniać badaniem dna oka jest bardzo interesująca. Bez wątplenia założenia pracy oraz główne cele mają znaczenie poznawcze oraz istotne znaczenie kliniczne.

Przedstawiona do recenzji praca ma typowy układ: wstęp, cel pracy, materiał i metody badawcze, wyniki, dyskusja, wnioski, oraz streszczenie po polsku i angielsku. Praca obejmuje 97 stron. W pracy autor uwzględnił 223 pozycje piśmiennictwa, w tym najważniejsze publikacje anglojęzyczne oraz publikacje polskie. We wstępie autor omawia trzy zasadnicze problemy związane bezpośrednio z problematyką prowadzonych badań; 1. etiopatogenezę

miażdżycy, czynniki predysponujące i nasilające rozwój miażdżycy, fazy jej rozwoju, ze szczególnym uwzględnieniem znaczenia procesu zapalnego, 2. Mechanizmy działania statyn oraz 3. możliwości ultrasonograficznej oceny stopnia nasilenia oraz dynamiki narastania zmian miażdżycowych. w obrębie tętnic szyjnych. Poszczególne rozdziały wstępu są bardzo dobrze napisane, zawierają niezbędne informacje, autor wykorzystuje najnowsze doniesienia naukowe, dokładnie analizuje wyniki badań klinicznych, w których stosowano statyny, krytycznie ustosunkowuje się do problemów klinicznych związanych z odpowiednim doбором grup chorych.

Cele pracy zostały jasno określone. Materiał będący podstawą przeprowadzonej oceny jest dobrze scharakteryzowany pod kątem głównych założeń prowadzonego badania. Pomiedzy grupą chorych leczonych simwastatyna i grupą kontrolna nie było istotnych statystycznie różnic w częstości występowania głównych naczyniowych czynników ryzyka: nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca i nikotynizmu. Na podkreślenie zasługuje staranność zapewniająca porównywalność wykonywanych badań ultrasonograficznych.

Lek med. Szymon Jurga **przeprowadził** badania kompleksu intima – media tętnic szyjnych u osób obciążonych naczyniowymi czynnikami ryzyka, którzy byli leczeni simwastatyną oraz w grupie kontrolnej osób nieleczonych statynami. Wybór kompleksu intima-media (KIM) jako parametru określającego ryzyko wystąpienia incydentów naczyniowych jest jak najbardziej słuszny. Przy ocenie wyników badania zastosowano prawidłowe testy statystyczne.

Przeprowadzone badania wykazały. istotny statystycznie mniejszy wzrost wartości, KIM dla grupy leczonej simwastatyną oraz kwasem acetylosalicylowym (0.013 mm/rok, 95% CI (0.0084-0.018) w porównaniu do grupy leczonej tylko kwasem acetylosalicylowym 0.027 mm/rok, 95% CI (0.021-0.032), co zostało potwierdzone badaniem trendów wzrostowych.

Brak uzyskanych istotnych różnic statystycznych przy analizie innych parametrów wynika przede wszystkim w dużej mierze z stosunkowo małej liczebności badanych grup chorych. Można było przewidzieć, biorąc pod uwagę stosunkowo długi okres obserwacji, 18 miesięcy, że część osób włączonych do badania zrezygnuje z dalszego udziału, co spowoduje zmniejszenie liczebności badanych grup, z 30 chorych z grupy aktywnie leczonej simwastatyną 18 osób zakończyło badanie, podobnie w grupie kontrolnej z 25 osób pozostało jedynie 17.



Mam kilka uwag. Szkoda, że planując badania laboratoryjne autor nie zaplanował badania parametrów zapalnych, chociażby wskaźnika CRP. Przeprowadzone wyniki badań dotyczą jedynie podstawowych wskaźników a ewentualne zmiany ich wartości były łatwe do przewidzenia (obniżenie cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL w grupie leczonej simwastatyna). Znacznie ciekawsze byłyby badania dotyczące np. wskaźników krzepliwości krwi.

Uważam również, że dwa wnioski, które autor stawia, jako podsumowanie wyników badań są dość oczywiste. Pierwsze simwastatyna bez wątpienia obniża stężenie cholesterolu całkowitego i poziom LDL cholesterolu, drugi wniosek - badanie ultrasonograficzne tętnic w modalności 3D ma zastosowanie w ocenie stopnia nasilenia procesu miażdżycowego.

Należy również podkreślić, że sformułowanie „nie ma leku o sprawdzonej skuteczności klinicznej, który mógłby być rutynowo stosowany w ostrym okresie udaru” pochodzi z deklaracji Helsingborgskiej z 1995 roku” i obecnie jest nieprawdziwe. FDA zarejestrowała w 1996 roku Actylise, która jest obecnie powszechnie stosowanym do leczenia trombolitycznego w ostrej fazie udaru niedokrwiennego.

Powyższe uwagi nie wpływają na moją zasadniczą ocenę przedstawionej do recenzji pracy. Praca jest interesująca, napisana przejrzysto, wyniki badań przedstawiono w postaci tabel i rycin są czytelne i dobrze opisane. Autor wykazuje się bardzo dobrą znajomością omawianego zagadnienia. W dyskusji w oparciu o szeroki przegląd piśmiennictwa omawia wyniki wielośrodkowych badań klinicznych, w których stosowano statyny m.in. w profilaktyce wtórnej udaru. Analiza tych badań pozwoliła wysunąć hipotezę, że działanie statyn nie tylko wpływa pozytywnie na gospodarkę lipidową, ale poprzez oddziaływanie na śródbłonek naczyń powoduje stabilizację blaszki miażdżycowej. Badania przeprowadzone przez lek. med. Szymona Jurga wpisuje się w tą koncepcję. Przeprowadzone badanie wykazały mniejszy wzrost wartości wskaźnika KIM, co należy interpretować, jako wynik pozytywny.

Wartość poznawczą i praktyczną pracy oceniam pozytywnie. Rozprawa odpowiada warunkom określonym w art. 13 ust 1 ustawy z dnia 14 marca 2013 *o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki*. Dlatego z przyjemnością zwracam się do Wysokiej Rady o dopuszczenie lek. med. Szymona Jurga do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


prof. dr hab. n. med. Danuta Fycielwicz
specjalista neurolog
5479291

