

Ocena rozprawy doktorskiej

pt.: „WPŁYW SIMWASTATYNY NA ROZMIAR KOMPLEKSU INTIMA-MEDIA TĘTNIC SZYJNYCH
WSPÓLNYCH U OSÓB Z CZYNNIKAMI RYZYKA CHOROÓB NACZYNIOWYCH”

lek. Szymon Jurga

Promotor: Promotor: prof. dr hab. med. Wojciech Kozubski

W krajach uprzemysłowionych udar niedokrwienny mózgu jest pierwszą przyczyną długotrwałej niepełnosprawności i trzecią główną przyczyną zgonów. Śmiertelność związana z udarami mózgu wynosi 10–30%, a pacjenci, którzy przeżyli incydent niedokrwienny mózgu, mają większe ryzyko wystąpienia kolejnych epizodów niedokrwiennych mózgu, serca, czy tętnic obwodowych. Do głównych czynników ryzyka udaru mózgu należą: nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, palenie tytoniu, cukrzyca, choroba naczyń mózgowych oraz migotanie przedsionków. Miażdżyca dużych tętnic, a zwłaszcza zwężenie tętnicy szyjnej wewnętrznej, odpowiada za około 20% wszystkich udarów niedokrwiennych mózgu. U chorych z bezobjawowym zwężeniem tętnicy szyjnej > 60% ryzyko udaru mózgu wynosi około 1–2% rocznie. Z punktu widzenia lekarzy praktyków ważny jest fakt, że ryzyko to może się podwajać u osób w podeszłym wieku lub w przypadku obecności zwężenia drugiej tętnicy szyjnej bądź jej niedrożności. Obecnie ryzyko wystąpienia udaru mózgu u pacjentów z bezobjawową chorobą tętnic szyjnych jest niższe z powodu lepszego postępowania medycznego opartego głównie o leczenie przeciwplatekcyjne i statyny. To właśnie jeden z przedstawicieli tej grupy leków, jakim jest simwastatyna był przedmiotem badań doktorskich lekarza Szymona Jurgi. Ich działanie polega na hamowaniu reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A — kluczowego enzymu w procesie powstawania endogennego cholesterolu. Prowadzi to do zmniejszenia stężenia cholesterolu frakcji LDL, ale również cholesterolu całkowitego i triglicerydów oraz wzrostu stężenia cholesterolu frakcji HDL. Jednakże obecnie podkreśla się działanie pleiotropowe omawianej grupy leków tzn., że niezależnie od mechanizmu hipolipemizującego mają udowodnione działanie hamujące oksydację lipidów, reakcję zapalną i tworzenie zakrzepów. Oprócz tego zwiększają syntezę

tlenku azotu, poprawiają funkcję śródbłonna i stabilizują blaszkę miażdżycową. Działanie statyn wykorzystuje się w pierwotnej i wtórnej prewencji choroby wieńcowej, udaru niedokrwinnego, a także w zapobieganiu powikłaniom naczyniowym u chorych na cukrzycę. W przyszłości, być może, znajdą zastosowanie w leczeniu chorób autoimmunologicznych, neurodegeneracyjnych czy w transplantologii. Siła działania statyn zależy od rodzaju preparatu oraz od dawki. Zastosowanie dużych dawek wiąże się z większą skutecznością, ale także zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak zaburzenia żołądkowo-jelitowe, wzrost stężenia transaminaz, miopatia, a w skrajnych przypadkach nawet rhabdomyoliza. Do dziś nie ma złotego środka jeśli chodzi o leczenie bezobjawowego zwężenia tętnic szyjnych. Leczenie chirurgiczne było przedmiotem wielu RCT porównujących CEA z leczeniem zachowawczym. W badaniach - ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) i ACST (Asymptomatic Carotid Surgery Trial) wykazano istotną statystycznie 5% redukcję wszystkich udarów mózgu w grupie chorych operowanych. Udowodniono, że CEA przynosi korzyści u pacjentów bezobjawowych (zwłaszcza u mężczyzn) między 40. a 75. rokiem życia ze zwężeniem tętnicy szyjnej > 60%, jeśli ich przewidywana długość życia wynosi > 5 lat, a ryzyko operacyjne — < 3%. Całkowite korzyści z rewaskularyzacji w zakresie prewencji udarów mózgu są jednak niewielkie (1–2% rocznie), a powyższe badania były przeprowadzone przed powszechnym wprowadzeniem statyn.

Ten być może zbyt długi wstęp powinien przekonać tych, którzy byli nie przekonani do tego, że cel jakim w pracy doktorskiej lekarza Szymona Jurgi była ocena wpływu simwastatyny na grubość (rozmiar nie wydaje się dobrym pojęciem w odniesieniu do KIM) kompleksu intima-media w tętnicy szyjnej wspólnej jest bardzo na czasie i ma pełne uzasadnienie epidemiologiczne, naukowe i praktyczne. W świetle powyżej przytoczonych faktów i wciąż istniejących wątpliwości oraz ciągle rosnącej liczby chorych, u których rozpoznaje się zwężenie tętnic szyjnych przedstawiona mi do oceny praca doktorska lekarza Szymona Jurgi jest aktualna i uzasadnia w pełni wybór tematu przez Doktoranta.

Rozprawa przygotowana została w formie przyjętej dla tego typu dysertacji. Zawiera 7 głównych rozdziałów prezentujących przedmiot badań, ich cel, stosowane materiały i metody badawcze, wyniki i ich omówienie, wnioski i piśmiennictwo, ponadto streszczenie w języku polskim i angielskim oraz spis stosowanych skrótów. Całość dysertacji to 97 stron.

Zdaniem recenzenta wstęp jest doskonałym wprowadzeniem do dalszej lektury dysertacji lekarza Szymona Jurgi. W części wstępnej Autor przedstawia najważniejsze dane

dotyczące zwężenia tętnic szyjnych na podłożu miażdżycy, patomechanizmu ich powstawania oraz wpływu leczenia zachowawczego na proces aterogeny. Autor bardzo dobrze porusza się w temacie szeroko rozumianej patologii związanej z tętnicami doprowadzającymi krew do mózgu. Jednakże nadmiar przytaczanej wiedzy powoduje pewne nieścisłości, które myślę wynikają li tylko z chęci opisanego wszystkiego, co Autorowi wiadomo na omawiany temat. Z obowiązku recenzenta pragnę tylko zwrócić uwagę, że nie ma w medycynie pojęcia błony wewnętrzno-środkowej – jak Autor napisał w tytule podrozdziału na str 15. Trudno, też recenzentowi zgodzić się ze stwierdzeniem, że głównym zagrożeniem związanym z blaszką miażdżycową niestabilną w patologii tętnic zewnątrzczaszkowych jest tylko kwestia zwężenia, czy zamknięcia naczyń (str. 15). Na stronie 17 w podrozdziale budowa statyn Doktorant nic nie pisze (i słusznie) na temat ich budowy, więc sugeruje, aby zmienić tytuł tego akapitu. W tym miejscu pozwolę sobie również zwrócić uwagę, że umieszczony w wykazie stosowanych skrótów skrót HMG-CoA oznacza tylko 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzym A, nie zaś inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzym A. Podobnie MMP3 oznacza metaloproteinazę 3, czyli stromielizynę 1. Jako chirurg naczyniowy i angiolog nie bardzo mogę zaakceptować terminologię używaną przez Doktoranta cyt. „stopień obturacji światła naczynia” – sugeruje stopień zwężenia (np.str 20) oraz stwierdzenie, że DSA pozostaje złotym standardem diagnostycznym patologii tt.szyjnych (str21).

Cele pracy sformułowano prawidłowo i przedstawiono w czterech podpunktach. Można by jedynie sugerować zmianę 3 i 4 celu. W przypadku 3 celu cyt. „Sprawdzenie użyteczności powyższej techniki badawczej w ocenie dynamiki procesu miażdżycowego oraz ocenie skuteczności terapii statynami” należałoby jednak wpisać o jaką technikę chodzi. W celu 4 nie do końca jestem przekonany, czy powinno się sprawdzać wpływ statyn na profil lipidów, więc sugeruję dodanie na końcu zdania ... w badanej populacji. Ponadto w całej pracy używano tylko jednej statyny, dlatego w tak ważnych punktach dysertacji jak cele zamiast słowa statyn powinna się znaleźć simwastatyna, jako jedyna używana w obserwacji. Jest to ważne ponieważ myślimy często o ich działaniu jako efekcie klasy. Dziś jednak wiemy, że nie we wszystkich przypadkach tak jest. Dobrym przykładem jak się statyny mogą różnić w kontekście omawianej pracy jest zmniejszenie efektu klopidogrelu na agregację płytek przez statyny lipofilne (simwastatyna, lowastatyna, atorwastatyna), czego nie obserwujemy przy statynach hydrofilnych (fluwastatyna, prawastatyna i rosuwastatyna).

Rozdział pt. „Materiał kliniczny i metody badawcze”, podobnie jak pozostałe rozdziały podzielono na części, w których scharakteryzowano badane grupy chorych. Chylę czoła za znalezienie tak dobranej grupy kontrolnej, ponieważ jako praktykujący lekarz wiem jakie było to trudne. Do tego fragmentu dysertacji jako recenzent mam niewielkie uwagi. Po pierwsze już w drugim akapicie Doktorant dzieli chorych na grupę badaną i kontrolną, a wyjaśnia czym się różniły te grupy kilka stron później. Mam także pytanie jak wyglądała randomizacja, którą lekarz Jurga opisuje jako losową. Nie znalazłem również informacji dlaczego badania nie ukończono u 18 chorych. Pewne zdziwienie, choć pozytywne wzbudził we mnie sposób pomiaru KIM, zupełnie różny od tego, który jest używany w badaniach na całym świecie. Mam tu na myśli Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus, którego ostatni upgrade ukazał się w *Cerebrovasc Dis.* 2012 ; 34(4): 290–296 i który jest cytowany przez Doktoranta. Mogę nawet pogratulować pomysłowi w celu uwiarygodnienia metody. Dodatkowo można się było pokusić o analizę korelacji między KIM a lipidogramem. Ocena rozdziału Materiał i Metoda jest zdecydowanie pozytywna, a przedstawione uwagi wynikają raczej z chęci znalezienia nieprawidłowości.

W rozdziale wyniki Doktorant utrzymuje przyjętą konwencję i podrozdziały są odpowiednio usystematyzowane, stanowiąc odwzorowanie swoich odpowiedników zawartych w metodyce. Tabele, ryciny w doskonały sposób uzupełniają tekst. Trudno jednak nie dostrzec pewnej niekonsekwencji, kiedy Autor pisze na str. 36, że w tabelach będzie oznaczał odpowiednio grupę badaną jako Z, zaś kontrolną jako A, a w tabelach i wykresach tego nie robi. Jednakże ocena tego rozdziału podobnie jak poprzedniego jest również pozytywna.

Uzyskane wyniki omówiono w interesującej dyskusji, w której Autor ustosunkowuje się do swoich osiągnięć i przedstawia je na tle obecnego stanu wiedzy. Zdaniem recenzenta w zbyt skromny sposób podkreśla wartość własnej pracy, a zwłaszcza jej ramy czasowe. Uważam, że dyskusja przeprowadzona jest w dojrzały sposób i utwierdza czytającego o eksperckiej wiedzy Doktoranta w zakresie przedstawianej dysertacji. Do tej części jako recenzent mam jednak pewne uwagi. Trudno mi zaakceptować stosowanie przez Doktoranta sformułowanie „leki statynowe”, które sugerują zastąpić słowem statyny. Z ważnych merytorycznie spraw uważam, że w pracy był mierzony jeden wymiar tj. grubość KIM, dlatego nie można pisać jak np. na str.65 rozmiar, który w języku polskim oznacza wielkość czegoś materialnego, rozpatrywanego pod względem długości, szerokości i wysokości lub

głębokości. Doktorant używa czasem skrótów myślowych, których przykładem jest ten ze strony 69 zdanie cyt. „...uwidoczniła istotnie statystyczne efekty działania lowastatyny oraz simwastatyny”, które raczej należałoby napisać następująco: efekt działania lowastatyny oraz simwastatyny mierzony zmianą KIM był istotny statystycznie. Brak jest również danych dotyczących działań niepożądanych wywołanych przez simwastatynę w obserwowanej grupie. Jako Polak, lekarz stosujący statyny i człowiek pijący wino w różnych dawkach nie mogę się zgodzić ze zdaniem ze strony 72, które tłumaczy ograniczone stosowanie wysokich dawek statyn w polskim społeczeństwie rozpowszechnieniem chorób wątroby (m.in. na skutek nadużywania alkoholu) oraz względnie wysokimi kosztami terapii. Ja nie znam takich danych. Podsumowując ten rozdział pragnę jednak zaznaczyć, że moje uwagi są z punktu widzenia całości drobne, a cały rozdział budzi moje uznanie.

Dysertację kończą 4 wnioski poprawnie sformułowane. Mam drobne uwagi, które na poziomie edytowania pracy należałoby zmienić. We wniosku pierwszym zgodnie z założeniami pracy znajduje się konkretna statyna, którą jest simwastatyna, zaś w celach jest cała ich grupa. Myślę, że w świetle przeprowadzonych badań należy zmienić słowo statyn w celu 1,2 i 4 na konkretnie przebadaną w dysertacji simwastatynę. We wniosku trzecim, znów powinien Doktorant przyjąć zasadę wpisania konkretnej statyny, bo jak sam opisał w dyskusji wobec tych leków nie zawsze obserwuje się efekt grupy. 4 wniosek jest dla mnie dość ciekawy jeśli chodzi o wpływ na gospodarkę lipidową, ale jest on konsekwencją otrzymanych wyników, a z tymi się nie dyskutuje. Mam jednakże obowiązek podkreślenia faktu, że w tak dobranej grupie badanej i kontrolnej, gdzie np. 80% chorych ma nadciśnienie tętnicze, próba określenia jednoczynnikowo działającego preparatu jest bardzo ryzykowna. Wiemy, że częstość hipertriglicydemii wzrasta wraz ze stopniem nasilenia nadciśnienia tętniczego, a w przypadku małych wartości cholesterolu frakcji HDL bądź hipertriglicydemii ważną rolę, poza stosowaniem odpowiedniej diety i aktywności fizycznej, odgrywa dobre wyrównanie wartości ciśnienia tętniczego. Nadciśnienie tętnicze ma również wpływ na sztywność naczyń, a także leki hipotensyjne mogą odgrywać rolę w tym procesie, a co za tym idzie oddziaływać na KIM. Jednakże pragnę podkreślić, że tylko kolejne badania takie jak przedstawione w niniejszej pracy przybliżą nas do poznania prawdy.

Za najważniejsze osiągnięcie w omawianej dysertacji należy uznać wielomiesięczną obserwację badanej grupy (nie powinno samemu dezawuować liczby chorych – bo jak Doktorant pisze na str. 68 są publikacje w znanych czasopismach prace oparte na 18, czy 45

pacjentach). Po drugie, co może być z punktu praktycznego najważniejsze, że w przypadku procesu miażdżycowego w tętnicach szyjnych i wpływu simwastatyny na jego hamowanie istotne znaczenie obserwuje się tylko po stronie lewej. Wykazanie takiej lateralizacji w przyszłości może kiedyś służyć np. do przygotowania modeli predykcyjnych dotyczących leczenia bezobjawowych zwężeń tt.szyjnych. Jako naukowiec żałuje, że ta obserwacja płynąca z pracy nie była szerzej omawiana w dyskusji.

Podsumowując, rozprawa doktorska lekarza Szymona Jurgi przedstawia aktualny problem kliniczny, i naukowy. Doktorant proponuje zastosowanie nowoczesnych metod obrazowych i statystycznych do badań nad patofizjologią zmian miażdżycowych w tętnicach doprowadzających krew do mózgu oraz roli simwastatyny w ich leczeniu, wskazując jednocześnie aspekty oczekujące wyjaśnienia w przyszłości. Przedstawiona do oceny praca doktorska Pana lek. Szymona Jurga pt. „WPŁYW SIMWASTATYNY NA ROZMIAR KOMPLEKSU INTIMA-MEDIA TĘTNIC SZYJNYCH WSPÓLNYCH U OSÓB Z CZYNNIKAMI RYZYKA CHOROÓB NACZYNIOWYCH” w pełni spełnia wymogi stawiane przez ustawodawcę rozprawom doktorskim. Jednocześnie uważam, że Pan Szymon Jurga jest kandydatem spełniającym kryteria stawiane pracownikom naukowym ubiegającym się o stopień naukowy doktora.

Na tej podstawie stawiam wniosek do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego I Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o przyjęcie rozprawy doktorskiej i dopuszczenie lek. Szymona Jurga do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. Zbigniew Krasiński


Prof. dr hab. n. med.
Zbigniew Krasiński