



UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Katedra i Klinika Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii

Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Szuba

Wrocław 30.07.2021

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Lek. Tomasza Wójcika pt.:

„Ocena wpływu polimorfizmów genów ABCB1 i CYP2C19 na metabolizm kłopidogrelu u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym”

Problem kliniczny i wybór tematu

Choroby sercowo-naczyniowe są główną przyczyną zgonów w Polsce przed chorobami onkologicznymi. Zawał serca stanowi najczęstszą przyczynę zgonów wśród chorób sercowo-naczyniowych. Obecnie leczenie endowaskularne jest standardem w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych (OZW), a leczenie przeciwplatekcyjne podstawą leczenia farmakologicznego w okresie okołozawałowym. Skuteczność leczenia przeciwplatekowego może mieć istotny wpływ zarówno na wczesne rezultaty leczenia jak i późniejsze powikłania. Podstawowymi lekami przeciwplatekowymi stosowanymi w tym okresie są kwas acetylosalicylowy i kłopidogrel. Brak lub słabszy wpływ leków przeciwplatekowych na zahamowanie

agregacji płytek jest określany jako oporność na te leki. Wykazano, że chorzy z opornością na kwas acetyloslicylowy i/lub klopidogrel mogą częściej mieć powikłania po leczeniu OZW. Wśród czynników genetycznych wpływających na metabolizm klopidogrelu i oporność na ten lek istotne znaczenie mogą mieć polimorfizmy genów ABCB1 i CYP2C19. Pomimo wielu badań jednoznacznej odpowiedzi na pytania zarówno czy powinniśmy badać oporność na klopidogrel u chorych z OZW lub przeprowadzać testy genetyczne wybranych polimorfizmów, dotychczas brak.

We wstępie doktorant omawia wchłanianie i metabolizm klopidogrelu oraz czynniki genetyczne mające wpływ na nie wpływ. Przytacza dane z publikowanych badań dotyczących wpływu wybranych mutacji i oporności na klopidogrel na wyniki leczenia chorych z OZW.

Wstępna część rozprawy doktorskiej wskazuje na bardzo dobrą znajomość tematu i swobodę poruszania się w jego obrębie przez doktoranta.

Cele pracy doktorskiej zdefiniowane przez doktoranta to:

- Oceny częstości występowania polimorfizmu genów ABCB1 i CYP2C19 w badanej populacji;
- Oceny wpływu polimorfizmu genów ABCB1 i CYP2C19 na skuteczność terapii klopidogrelem u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym
- Określenie potencjalnych różnic w stężeniu aktywnej formy klopidogrelu u pacjentów z różnymi typami ostrych zespołów wieńcowych
- Określenie potencjalnych różnic stężenia aktywnej formy klopidogrelu po zastosowaniu preparatów generycznych klopidogrelu w porównaniu z jego formą oryginalną

Ostre zespoły wieńcowe, w tym ostry zawał serca to główna przyczyna zgonów wśród Polaków. Leczenie OZW jest niezwykle istotne. Dlatego ważna jest identyfikacja oraz modyfikacja wszystkich czynników ryzyka powikłań leczenia endowaskularnego u pacjentów leczonych z powodu OZW.

Wobec toczącej się od wielu lat dyskusji na temat znaczenia oporności na klopidogrel w powikłaniach leczenia OZW uważam temat wybrany temat pracy doktorskiej za ważny i aktualny.

Na pracę doktorską składa się cykl trzech prac opublikowanych w recenzowanym czasopiśmie *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. Doktorant jest pierwszym autorem we wszystkich tych pracach.

Cykl prac:

1. Pierwsza praca z cyklu zatytuowana „Distribution of polymorphisms in the CYP2C19 and ABCB1 genes among patients with acute coronary syndrome in Lower Silesian population” analizie poddano dystrybucję polimorfizmów genów w populacji pacjentów z OZW pochodzących z terenu Dolnego Śląska.

Doktorant przeprowadził badania u 199 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, leczonych w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu, wykazał, że łączne występowanie profilu genetycznego warunkujące obniżone wchłanianie leku oraz jego osłabiony metabolizm wynosił 14.6%. Po raz pierwszy w populacji polskiej, doktorant wykazał bardzo niską penetrację polimorfizmu CYP2C19*3.

Doktorant jest pierwszym autorem w tej pracy, która ukazała się w *Advances in Clinical and Experimental Medicine* [Adv Clin Exp Med. 2019 Dec;28(12):1621-1626]

2. W drugiej pracy z cyklu: „Original and generic clopidogrel: A comparison of antiplatelet effects and active metabolite concentrations in patients without polymorphisms in the ABCB1 gene and the allele variants CYP2C19*2 and *3” doktorant badał potencjalne różnice pomiędzy stosowanymi w Polsce preparatami klopidogrelu. W grupie 22 zdrowych ochotników doktorant przeanalizował stężenia aktywnego metabolitu klopidogrelu oraz jego działanie przeciwplateletkowe. Uzyskane rezultaty wykazały brak różnic działania różnych preparatów klopidogrelu. Wyniki tej pracy mają istotne znaczenie praktyczne, ponieważ wykazują brak różnic w działaniu pomiędzy oryginalnym preparatem a lekami generycznymi, co zdarzało się w przypadku innych leków dostępnych na rynku.

W tej pracy doktorant jest również pierwszym autorem. Praca ukazała się w *Advances in Clinical and Experimental Medicine*.

3. Trzecia i ostatnia praca z cyklu pod tytułem: „The influence of acute coronary syndrome on levels of clopidogrel active metabolite and platelet inhibition in patients with and without CYP2C19*2(681 G>A),*3(636 G>A) and ABCB1(C3435C> T) gene polymorphisms” przedstawia przeprowadzone badania nad wpływem wyszczególnionych polimorfizmów genów, na działanie przeciwplateletowe kłopidogrelu u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego. W tej pracy doktorant wykazał, że działanie leku u pacjentów ze STEMI lub NSTEMI, pozostaje niezmiennie w stosunku do grupy kontrolnej ze stabilną chorobą wieńcową zarówno w grupie pacjentów pozbawionych polimorfizmów genów ABCB1 oraz CYP2C19 jak i w grupie z co najmniej jednym allelem mutacyjnym.

W tej pracy doktorant wykazał, że badane różnice genetyczne nie są istotnym czynnikiem wpływającym na efekty leczenia przeciwplateletowego u chorych z ostrym zespołem wieńcowym.

Podsumowując cykl przedstawionych do oceny publikacji, w których doktorant wykazał swoją wiodącą rolę jako główny autor można stwierdzić, że dotyczą one ważnych zagadnień farmakoterapii ostrych zespołów wieńcowych. Należy podkreślić wagę pionierskich badań doktoranta, które dotyczą populacji polskiej i mają istotne znaczenie kliniczne.

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.). Oceniam ją jako wysoko i proszę Przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

prof. dr hab. n. med. Andrzej Szaba
specjalista chorób wewnętrznych
angiolog hipertensjolog
1322215

