

KLINIA KARDIOLOGII, LIPIDOLOGII
i CHORÓB WEWNĘTRZNYCH
z OINK
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Żurawia 14
Białystok



Recenzja
Pracownia
Wdziału Lekarskiego
ds. Nauki
prof. dr hab. Małgorzata Pawłowska
Department of Cardiology, Lipidology,
and Internal Medicine with Intensive
Cardiac Care Unit
Medical University of Białystok
Zurawia Street 14
Białystok

Tel. (+48 85) 831 86 56

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Anna Tomaszuk-Kazberuk

Białystok, 22.10.2023r.

Prof. Anna Tomaszuk-Kazberuk

**Recenzja rozprawy na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych
i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne**

mgr Przemysław Sobczaka

**pt. "Wpływ lewosimendanu na układ krzepnięcia i zmiany stężenia
biomarkerów sercowo-naczyniowych u pacjentów z niewydolnością serca"**

Niewydolność serca jest obecnie w kardiologii najintensywniej omawianym tematem. Dzieje się tak w związku z pojawieniem się nowych możliwości terapeutycznych takich jak zastosowanie inhibitorów SGLT-2 w przewlekłej niewydolności serca albo w krótkim czasie od zaostrzenia objawów, po ustabilizowaniu stanu chorego. Od lat brakuje nowych terapii w ostrej niewydolności serca, a obecnie dostępne nie mają dowodów na wydłużenie życia chorych. W tym względzie jest paląca potrzeba zastosowania nowych terapii lub też nowego spojrzenia na dotychczas stosowane leczenie.

Dlatego też temat podjęty przez Doktoranta jest bardzo aktualny i ważny w kontekście poszukiwań nieznanych dotychczas walorów leków stosowanych w stanach ostrej niewydolności serca, będącej stanem zagrożenia życia. Myślę, że niemal każdy lekarz-praktyk, mam tu zwłaszcza na myśli kardiologów, albo leczył takich chorych albo przekazywał ich pilnie na oddział intensywnego nadzoru kardiologicznego. Lewosimendan jest obecnie lekiem uważnie badanym w kilku wielośrodkowych projektach. Tymczasem bardzo niewiele wiadomo na temat wpływu lewosimendanu na układ krzepnięcia i zmiany stężenia biomarkerów sercowo-naczyniowych u pacjentów z ostrą niewydolnością serca.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska liczy 140 stron i zawiera typowy dla tego rodzaju opracowań układ rozdziałów: szeroki wstęp, cel pracy, opis grupy badanej i metod badawczych, w tym metod statystycznych, wyniki wraz z ich omówieniem w formie dyskusji, wnioski oraz streszczenie w języku polskim i angielskim. Rozprawa zawiera również 35 dobrze wykonanych kolorowych rycin, 16 tabel, a także liczące aż 112 pozycji dobrze dobrane, aktualne piśmiennictwo. Całość przygotowana jest starannie i bardzo klarownie.

W obszernym wstępie Doktorant podaje aktualne dane dotyczące lewosimendanu, jego struktury, mechanizmów działania, farmakokinetyki oraz najważniejszych badań klinicznych przeprowadzonych z lekiem. Poza tym Autor szeroko omawia problematykę niewydolności serca, definicję, epidemiologię, diagnostykę oraz leczenie przewlekłej niewydolności serca. Wiele miejsca poświęca także ostrej niewydolności serca (AHF), postępowaniu farmakologicznemu w AHF oraz peptydom natriuretycznym.

Następnie Doktorant skupia się na innych markerach biochemicznych takich jak galektyna-3 czy troponina. Wyczerpująco opisuje także hemostazę, ściany naczyń krwionośnych, budowę płytek krwi, receptory błonowe płytek, kaskadę krzepnięcia, endogenne inhibitory krzepnięcia oraz fibrynolizę.

Wstęp napisany jest ciekawie i przejrzysto, a sposób przedstawienia problemu wskazuje na bardzo szeroką wiedzę. Autor potrafi stosownie selekcjonować informacje o istotnym znaczeniu dla analizowanego problemu i odpowiednio dobiera pozycje piśmiennictwa. Tekst czyta się z prawdziwą przyjemnością, potoczny styl pisania ma tu także swoje znaczenie.

Osobne rozdziały zostały poświęcone metodom pracy, czyli bardzo szczegółowej diagnostyce. Uważam, że Doktorant w doskonały sposób opisał metody oceny funkcji płytek krwi oraz układu krzepnięcia, takich jak agregometria impedancyjna, tromboelastografia oraz system całościowej analizy formowania skrzepu. Podał także szczegółowe sposoby oznaczenia badanych biomarkerów ważnych z punktu widzenia chorób serca i naczyń.

Celem podjętych przez Doktoranta badań była ocena wpływu lewosimendanu na układ krzepnięcia oraz zmiany stężenia biomarkerów sercowo-naczyniowych u pacjentów z niewydolnością serca. Cel ten zrealizowano poprzez ustalenie wpływu lewosimendanu oraz jego aktywnych metabolitów na hemostazę, w tym czynność płytek krwi oraz tworzenie

skrzepliny u pacjentów z niewydolnością serca, określenie czy stan kliniczny pacjenta wpływa na mechanizm działania lewosimendanu związany z układem krzepnięciem oraz ocenę zależności pomiędzy stężeniem biomarkerów sercowo-naczyniowych a wpływem lewosimendanu. Cel pracy jest według mnie bardzo dobrze uzasadniony. W dostępnym piśmiennictwie brakuje prac, które podejmują taki temat.

Kolejno mgr Przemysław Sobczak przedstawia także charakterystykę kliniczną grupy badanej. Praca ma charakter badania prospektywnego i została zrealizowana w oparciu o materiał zgromadzony w Klinice Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 im. dr. Antoniego Jurasza w Bydgoszczy. W badaniu wzięło udział 25 pacjentów, w wieku 40-80 lat z rozpoznaniem dekomensacji przewlekłej niewydolności serca. Wszyscy pacjenci wymagali wsparcia inotropowego. Lewosimendan podawano w ciągłym wlewie dożylnym przez 24 godziny, a następnie w mniejszej dawce przez 23 godziny. Badanie przeprowadzono w 7 punktach czasowych: 0h (przed rozpoczęciem podawania leku), a następnie 1h, 6h, 12h, 24h, 48h oraz 72h od rozpoczęcia infuzji lewosimendanu. Funkcję płytek krwi oraz układu krzepnięcia oceniano za pomocą dostępnych metod: agregometria impedancyjna, oraz system całościowej analizy formowania skrzepu. Oceniano również stężenie w osoczu peptydu natriuretycznego typu B (BNP), galektyny-3 oraz troponiny sercowej I ocenianej metodą wyskokoczułą (hs-cTnI).

Autor opisał metodykę badań w sposób niezwykle obrazowy, skrupulatny i wyczerpujący obecny stan wiedzy. Zrobił to jednocześnie w sposób przystępny i przejrzysty. Metodyka oraz zastosowane w pracy obliczenia statystyczne są właściwe. Doktorant dokonał drobiazgowej analizy szeregu parametrów krzepnięcia oraz biochemicznych.

W oparciu o przeprowadzone analizy mgr Przemysław Sobczak uzyskał szereg interesujących wyników. Stwierdził między innymi, że testy ADPtest, ASPItest oraz COLtest wykazały istotny spadek aktywności płytek krwi w trakcie leczenia lewosimendanem. Test platelet mapping-AA potwierdził spadek aktywności płytek krwi. Analiza zmian stężenia biomarkerów sercowo-naczyniowych wykazała istotną statystycznie redukcję stężenia BNP w osoczu w trakcie leczenia lewosimendanem jak i po jego zakończeniu.

W przypadku galektyny-3 oraz hs-cTnI nie wykazano znamienych statystycznie zmian stężenia. Wyniki przeprowadzonych analiz wykazały, że leczenie lewosimendanem wpływało hamująco na funkcję płytek krwi. Ponadto, potwierdzono, że dożylna infuzja lewosimendanu przyczynia się do obniżenia stężenia BNP w osoczu oraz parametrów laboratoryjnych takich jak CRP oraz kreatynina. Uzyskane wyniki wskazują na konieczności

dalszych badań ukierunkowanych na ocenę terapii lewosimendanem na hemostazę z udziałem większej grupy pacjentów. Doktorant przedstawił wyniki w sposób jasny, a jednocześnie wyczerpujący.

W dyskusji mgr Przemysław Sobczak wnikliwie omawia rozmaite parametry krzepnięcia oraz biomarkery w oparciu o literaturę. Analiza wyników własnych w odniesieniu do tych uzyskanych przez innych badaczy świadczy o dobrym przygotowaniu merytorycznym w zakresie prezentowanego tematu. Sposób, w jaki przedstawia i interpretuje zagadnienie dotyczące podobieństw i różnic w uzyskanych wynikach jest logiczny i przejrzysty, oparty o właściwie dobrane piśmiennictwo. Na podstawie uzyskanych wyników Doktorant sformułował wniosek, który odpowiada na postawione w pracy cele i znajduje odzwierciedlenie w uzyskanych wynikach.

Najsilniejszym atutem prezentowanej przeze Doktoranta pracy jest bardzo szczegółowa i nowoczesna metodyka zastosowana w badaniu. Bardzo ważne jest to, że wnioski płynące z badania mogą mieć bezpośredni wpływ na codzienną pracę lekarzy klinicystów. Podkreślę też, że Doktorant przeprowadził swoje badania w znakomitym uniwersyteckim ośrodku kardiologicznym.

Co więcej, niektóre wnioski z niniejszego badania łamią dotychczasowe stereotypy dotyczące leczenia lewosimendanem, ukazując, że jest to lek przydatny i korzystny w ostrej fazie niewydolności serca. Bardzo dobre wrażenie na czytającym robi tak szerokie i szczegółowe opracowanie tematu, który dotyczy przecież bardzo poważnej choroby, jaką jest ostra niewydolność serca, która może doprowadzić do utraty zdrowia lub śmierci.

Praca właściwie nie ma istotnych ograniczeń. Uwagi mają charakter zupełnie marginalny. Uważam, że można było skrócić niektóre rozdziały wstępu. Myślę, że to zbyt szerokie potraktowanie tematu.

W pierwszym akapicie streszczenia są drobne potknięcia gramatyczne, a w głównym tekście interpunkcyjne. Właściwie nie warto o nich wspominać. Drobnym mankamentem, często powtarzającym się w tego typu pracach jest powielanie tych samych wyników zarówno w tekście jak i na rysunkach i w tabelach. Myślę, że bardzo łatwo można tę uwagę uwzględnić, publikując omawiane dane.

Przy okazji chciałabym zadać Doktorantowi następujące pytania:

1. Czy wpływ na parametry zapalne może być uznany za ważny klinicznie mechanizm działania lewosimendanu? Dlaczego nie oznaczał Pan CRP metodą o wysokiej czułości?

2. Czy mógłby Pan przybliżyć, jakie inne leki inotropowo dodatnie były stosowane łącznie z lewosimendanem, w jakich dawkach i jaki to mogło mieć potencjalny wpływ na wyniki pracy ?

Podsumowując, praca mgr Przemysława Sobczaka stanowi bardzo wartościową rozprawę doktorską, którą charakteryzują: nowatorski charakter, doskonały warsztat naukowy oraz duże znaczenie kliniczne. Badanie zostało starannie przeprowadzone. Pragnę podkreślić, że wymagało ogromnego nakładu pracy. Rozprawa dowodzi umiejętności prowadzenia prac badawczych oraz rozwiązywania problemów naukowych.

Niniejsza praca spełnia ustawowe wymogi stawiane przed dysertacjami na stopień doktora nauk medycznych określone w art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U z 2018 r. poz. 1669 z późn.zm.).

Dlatego mam zaszczyt i przyjemność zwrócić się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy o dopuszczenie mgr Przemysława Sobczaka do dalszych etapów postępowania doktorskiego.

Anna Tomaszuk
- Karłowicz .

