



WARSZAWSKI
UNIwersYTET
MEDYCZNY

Recenzja rozprawy

Przewodnicząca
Rady Dyscypliny Nauki Medycznej
Katarzyna Sierakowska
dr hab. Katarzyna Sierakowska, prof. UMK

ZAKŁAD MEDYCZYNY LABORATORYJNEJ

Dr hab. n. med. Olga Ciepiera

Warszawa, 01.08.2023

Zakład Medycyny Laboratoryjnej

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

Tel. 22 5992405

e-mail: olga.ciepiera@wum.edu.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej

Mgr. Przemysława Sobczaka

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

Promotor pracy: dr hab. Magdalena Krintus, prof. UMK

Niewydolność serca (HF) jest coraz istotniejszym problemem w ludzkiej populacji. Niedostateczna możliwość serca do wydajnej pracy, co może skutkować niedotlenieniem narządów i zastojem krwi w ich obrębie, dotyka nawet 20% osób powyżej 70 roku życia – co przy stale wydłużającym się czasie przeżycia, staje się poważnym wyzwaniem dla opieki zdrowotnej. Najczęstszymi objawami niewydolności serca są: duszność, stan przemęczenia, obrzęki czy omdlenia. Podstawą leczenia HF jest leczenie przyczynowe, nefarmakologiczne i farmakologiczne. Spektrum leków dopuszczanych do leczenia niewydolności serca stale się poszerza, a lekami stosowanymi w pierwszej kolejności są inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), β -blokery i antagoniści aldosteronu. Lewosimendan to lek o działaniu inotropowo-dodatnim, wazodylatacyjnym i kardioprotekcyjnym zarejestrowany do krótkotrwałego leczenia ostrych stanów ciężkiej, przewlekłej niewydolności serca, gdy konwencjonalna

terapia nie przynosi odpowiednich efektów. W badaniach klinicznych raportowany jest niekorzystny wpływ lewosimendanu na stężenie hemoglobiny u pacjentów, jednak brak jest jednoznacznych informacji na temat wpływu tego leku na układ hemostazy czy badane w laboratorium parametry sercowo-naczyniowe.

Pan magister Przemysław Sobczak w swojej rozprawie doktorskiej podjął się zbadania wpływu lewosimendanu na czynnościowe parametry układu hemostazy oraz zmiany biochemicznych parametrów sercowych. Biorąc pod uwagę jak istotne jest, aby poznać wszystkie efekty niepożądane stosowanych leków, w szczególności w obrębie układów i narządów na które dana jednostka chorobowa ma największy wpływ, uważam że podjęte przez pana Sobczaka badania są niezwykle ważne i aktualne.

Przedstawiona mi do recenzji praca, zawarta w 136 stronach maszynopisu, ma typowy układ dla dysertacji doktorskich. Składa się ona z 9 głównych rozdziałów oraz wykazu stosowanych skrótów, wykazu rycin (którego zabrakło w spisie treści) i spisu tabel. Piśmiennictwo obejmuje 112 pozycji, z czego 35 prac pochodzi z ostatnich 5 lat. Zdecydowana większość cytowanych prac została opublikowana w czasopiśmie zagranicznych ujętych w wykazie Journal Citation Report. W rozprawie piśmiennictwo uporządkowane jest w kolejności cytowania. W pracy Autor umieścił 35 rycin i 16 tabel, które w sposób wyczerpujący prezentują założenia teoretyczne i wyniki rozprawy.

We wstępie Doktorant bardzo szczegółowo opisuje strukturę i mechanizm działania badanego leku. Odnosi się również do badań klinicznych lewosimendanu. W kolejnej części tego rozdziału Autor skupia się na niewydolności serca, podając jego klasyfikację i postępowanie farmakologiczne w jego przebiegu. Następnie Doktorant opisuje badane w pracy doktorskiej parametry sercowe i bardzo dokładnie wyjaśnia mechanizmy hemostazy. Wydaje się, że wstęp jest może aż zanadto szczegółowy, jednak stanowi wyczerpującą podstawę do przeprowadzonych badań. Z obowiązku recenzenta muszę wspomnieć o dość licznych błędach literowych i interpunkcyjnych. Warto również zwrócić uwagę na jednostki, choćby masy cząsteczkowej, których zabrakło na stronie 14 przy opisie lewosimendanu.

W oparciu o wstęp teoretyczny Autor postawił sobie cel badawczy, jakim była ocena wpływu lewosimendanu na układ krzepnięcia oraz zmiany stężenia biomarkerów sercowo-naczyniowych u pacjentów z niewydolnością serca, a który to ma być osiągnięty poprzez wypełnienie celów szczegółowych wymienionych w pracy.

W kolejnym rozdziale „Pacjenci, materiały i metody” Doktorant prezentuje ogólną charakterystykę pacjentów włączonych do badania oraz szczegółowy plan badania. Bardzo starannie przedstawione są zaawansowane metody badawcze zastosowane w badaniach układu hemostazy, co

stanowi ogromną zaletę pracy. W tej części rozprawy zabrakło informacji o pozytywnej opinii komisji bioetycznej odnośnie zaplanowanego badania, jednak kopia tej opinii jest dołączona do pracy.

Wyniki badań Doktorant przedstawił bardzo przejrzysto na 23 stronach rozprawy. Liczne tabele i ryciny uatrakcyjnają obiór treści i zastosowane są odpowiednio. Pod kątem graficznym wyniki są niezwykle czytelne i opracowane bardzo starannie. W przypadku przygotowywania rozprawy do publikacji w formie artykułów oryginalnych mam dwie sugestie – w tabeli nr 13 zabrakło jednostek przy badanych parametrach, co z punktu widzenia interpretacji takich wyników jest niezwykle istotne. Warto byłoby również podawać przedziały wartości referencyjnych, jeśli zostały do danego parametru opracowane. Druga uwaga dotyczy rycin, przedstawiających zmiany danych parametrów w czasie – sugeruję, aby również w graficznej prezentacji wyników przedstawiać zależności istotne statystycznie. Ułatwi to czytelnikowi zapoznanie się z wynikami badań Doktoranta.

W rozdziale 4.2 Doktorant opisuje wyniki badań nad funkcją płytek krwi. Wykazał, że lewosimendan w trakcie podawania modyfikuje funkcje płytek zależne od ADP, jednak zaprzestanie podawania leku przywraca wyjściowy stan badanych elementów morfotycznych krwi. W kolejnym teście Autor potwierdza obniżenie stopnia zdolności płytek do agregacji pod wpływem badanego leku nawet do dwóch dób po zaprzestaniu jego stosowania. Badając agregację płytek pod wpływem kolagenu, Doktorant potwierdza, że działanie lewosimendanu na agregację płytek ma charakter przejściowy, związany bezpośrednio z obecnością leku w krwiobiegu. Przy zastosowaniu kolejnej metody badawczej, tj. tromboelastografii, Autor wykazał, że lewosimendan wpływa na zahamowanie funkcji płytek pod wpływem kwasu arachidonowego, nawet po zakończeniu leczenia.

Kolejna część wyników to ocena farmakokinetyki leku. Autor wykazał przewidywalny spadek stężenia leku po zaprzestaniu jego stosowania, wraz ze wzrostem stężenia jego metabolitów.

Ostatnie badane zagadnienie to wpływ lewosimendanu na laboratoryjne parametry wydolności/funkcji mięśnia sercowego. Pan Sobczak pokazał, że w trakcie leczenia obniża się stężenie BNP, co potwierdza skuteczność tego leku. Dodatkowo, Autor badając stężenie TnI wykazał, że badany lek nie wpływa na integralność komórek mięśnia sercowego, co potwierdza utrzymujące się stężenie badanego parametru w osoczu pacjentów. Autor wykazał również, że lewosimendan nie powoduje zmian stężenia galektyny-3 w osoczu w trakcie leczenia niestabilnej niewydolności serca. Badając stężenie CRP i kreatyniny Doktorant wykazał zmniejszenie obu parametrów w trakcie leczenia. Warto jednak zastanowić się, czy obniżenie stężenia wykładnika stanu zapalnego (CRP) i funkcji nerek (kreatynina) to

bezpośredni efekt leczenia lewosimendanem, czy też wynika z hospitalizacji pacjentów i objęcia ich efektywną, całościową opieką.

W rozdziale 5 „Dyskusja” Doktorant odnosi wyniki swoich badań do danych literaturowych. Wykazuje, że obserwacje, które poczynił w trakcie badania przeprowadzonego u pacjentów, znajdują potwierdzenie również w badaniach przeprowadzanych *in vitro* na zdrowych kontrolach. Przy uzyskanych nieznamiennych wynikach zmian osoczowych stężeń TnI i galektyny-3, Doktorant właściwie tłumaczy różnice między wynikami uzyskanymi w swoim badaniu a wynikami innych zespołów naukowych. W tym rozdziale brakuje mi jednak jednej istotnej kwestii i proszę Doktoranta do odniesienia się do tej uwagi w trakcie obrony swojej rozprawy: jak można wyjaśnić zmiany agregacji płytek pod wpływem lewosimendanu? Jaki mechanizm działania leku może bezpośrednio wpływać na płytki krwi?

Ostatni merytoryczny rozdział rozprawy to wnioski. Muszę niestety stwierdzić, że rozdział nazwany jest „wnioskami” niefortunnie, ponieważ przedstawia podsumowanie wyników. Tutaj również proszę, aby Doktorant w trakcie obrony przedstawił faktyczne wnioski z pracy, choćby odnosząc się do obecności w osoczu samego leku i jego metabolitów i zmian parametrów agregacji płytek w czasie czy też zmian stężenia BNP i TnI w czasie stosowania lewosimendanu. Czy na podstawie przeprowadzonych przez siebie badań Autor może wnioskować o skuteczności leczenia, wyrażonej zmianą stężenia parametrów wydolności serca? Czy jego zdaniem lek może wpływać na strukturę komórek mięśnia sercowego?

Podsumowując, rozprawę na stopień naukowy doktora nauk medycznych mgr. Przemysława Sobczaka oceniam pozytywnie. Doktorant wykazał dobre przygotowanie teoretyczne i opanowanie warsztatu badawczego. Wykazał się również umiejętnością samodzielnego wyszukiwania danych, do których może odnieść wyniki swoich badań. Uważam, że praca, po wprowadzeniu kilku wspomnianych przez recenzenta uwag, będzie mogła być z łatwością opublikowana w międzynarodowym piśmiennictwie naukowym i zostanie przyjęta z dużym zainteresowaniem.

W mojej ocenie rozprawa spełnia warunki określone w artykule 187 Ustawy z dnia 20.07.2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, ponieważ przedłożona "rozprawa doktorska prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną kandydata w dyscyplinie (...) oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej (...), a przedmiotem rozprawy doktorskiej jest oryginalne rozwiązanie problemu naukowego (...).".

Dlatego wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o dopuszczenie pana mgr. Przemysława Sobczaka do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora.

Warszawa, 01.08.2023

KIEROWNIK
Zakładu Medycyny Laboratoryjnej
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
dr hab. n. med. Olga Ciepiela