



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

ZAKŁAD FIZJOLOGII DOŚWIADCZALNEJ I KLINICZNEJ
LABORATORIUM CENTRUM BADAŃ PRZEDKLINICZNYCH
DEPARTMENT OF EXPERIMENTAL AND CLINICAL PHYSIOLOGY
LABORATORY OF CENTRE FOR PRECLINICAL RESEARCH

**Rada Wydziału Farmaceutycznego
z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku**

Recenzja pracy doktorskiej mgr Wiolety Kisiel, pt.: „Wpływ propofolu na wybrane parametry hemostazy i proces zakrzepowy u szczurów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym”

Propofol jest silnie działającym, dożylnym anestetykiem powszechnie wykorzystywanym w indukcji i podtrzymaniu znieczulenia ogólnego oraz w sedacji chorych podczas oddychania kontrolowanego, m.in. na oddziałach intensywnej opieki medycznej.

Lek powoduje szybką indukcję, dobrą kontrolę stopnia sedacji oraz szybki powrót świadomości po przerwaniu jego wlewu.

Najczęstszym działaniem niepożądanym podania propofolu jest ból w miejscu podania. Często obserwuje się także: ból głowy, nudności i wymioty w czasie wybudzania, spadek ciśnienia tętniczego i bradykardię. Rzadko natomiast dochodzi do zakrzepicy i zapalenia naczyń żylnych.

Biorąc pod uwagę istnienie zjawiska okołoperacyjnych zaburzeń procesu hemostazy wydaje się niezwykle istotny w tym zakresie dobór, tzw. „bezpiecznych” anestetyków u pacjentów poddawanych znieczuleniu.

Nieliczne i dodatkowo sprzeczne dane z piśmiennictwa dotyczą wpływu propofolu na układ hemostazy (płytki krwi, układ krzepnięcia oraz fibrynolizy), a także jego potencjalnego udziału w procesie formowania zakrzepu tętniczego/żylnego, co stało się przedmiotem badań Pani mgr Wiolety Kisiel.

Rozprawa doktorska przedstawiona mi do oceny, zaprojektowana w sposób klasyczny, stanowi cenne uzupełnienie wiedzy dotyczącej wpływu propofolu (leku powszechnie stosowanego w znieczuleniu ogólnym i sedacji) na układ hemostazy i proces zakrzepowy z uwzględnieniem roli śródbłonna naczyniowego w mechanizmie działania leku i zmian hemodynamicznych (czynnik modulujący proces zakrzepowy).

We Wstępie Doktorantka wyczerpująco przedstawiła charakterystykę leku - propofolu z uwzględnieniem wskazań i działań niepożądanych substancji, istotnych z punktu widzenia wyjaśnienia celowości prezentowanych tez doktorskich w przedstawionej mi do oceny pracy. Autorka w kolejnym podrozdziale Wstępu dokładnie scharakteryzowała, w oparciu o dostępną wiedzę, istotne z punktu widzenia prowadzonych przez nią badań działania plejotropowe propofolu, w tym jego wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Następnie bardzo dokładnie zaprezentowała piśmiennictwo dotyczące wpływu propofolu na układ hemostazy. Cenne uzupełnienie pracy w tym zakresie stanowią załączone do pracy Tabele 1-5, które ułatwiają analizę prezentowanego problemu. W zakończeniu Wstępu Pani mgr Wioleta Ksiel opisała ograniczenia oceny badań dotyczących wpływu propofolu na hemostazę (zmienna farmakokinetyka leku, obecność zjawiska stresu okołoperacyjnego, interakcje farmakologiczne).

Materiał i metody zostały przedstawione bardzo przejrzyście, a ich zrozumienie ułatwiają ryciny uzupełniające. Na stronie 52 w tytule podrozdziału: *Oznaczenie parametrów hemostazy*, brakuje terminu wtórnej, gdyż jak rozumiem z zamieszczonego poniżej opisu to zjawisko Doktorantka miała na myśli?

Doktorantka przeprowadziła swoje badania w modelu *in vivo/ex vivo* u szczurów szczepu Wistar z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym (2K-1C); ocena wpływu propofolu na parametry hemodynamiczne oraz hemostazę pierwotną i wtórną, a także w modelu *in vitro* w hodowli komórek HUVEC (human umbilical vein endothelial cells); ocena wpływu propofolu na proces fibrynolizy.

W celu oceny wpływu infuzji propofolu na parametry hemodynamiczne u zwierząt zbadano: częstość skurczów serca (HR), ciśnienie tętnicze skurczowe (SBP) i rozkurczowe (DBP) oraz przepływ krwi w tętnicy szyjnej (CBF). Do oceny wpływu propofolu na parametry hemostazy pierwotnej u szczurów użyto: czas krwawienia (BT) i adhezję płytek krwi do kolagenu, natomiast do oceny wpływu na hemostazę wtórną zastosowano: czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT), czas protrombinowy (PT) i stężenie fibrynogenu w osoczu. Wpływ propofolu na parametry układu fibrynolizy zbadano poprzez określenie czasu lizy skrzepu euglobulin (ECLT) oraz osoczowe stężenia antygenów tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA), inhibitora

tkankowego aktywatora plazminowegnu (PAI-I) i inhibitora fibrynolizy aktywowanego trombiną (TAFI).

Analizę statystyczną Doktorantka wykonała w oparciu o pakiet programu GraphPad Prism ver. 5.0, stosując adekwatne testy i modele statystyczne (test nieparametryczny U Manna-Whitney'a oraz test Fishera).

Doktorantka w swojej pracy wykazała działanie przeciw płytkowe (spadek adhezji płytek krwi do kolagenu) i antyfibrynolityczne godzinnej infuzji propofolu (wydłużenie ECLT, wzrost osoczowego stężenia antygeny PAI-I i TAFI oraz spadek antygeny t-PA). Zmiany parametrów układu fibrynolizy stwierdzono zarówno w modelu zwierzęcym, jak i w hodowli komórkowej, co pozwoliło Pani mgr Wioletcie Kisiel na wysunięcie wniosku o udziale śródbłónka naczyniowego w powyższym procesie. Lek nie zmieniał natomiast w sposób istotny parametrów hemostazy osoczowej ani nie modyfikował procesu powstawania zakrzepu zarówno tętniczego, ani żylnego.

Dyskusja otrzymanych wyników jest pogłębiona, a Doktorantka krytycznie interpretuje zgromadzone dane, opierając się o adekwatnie dobrane piśmiennictwo, co świadczy o dobrej znajomości tematu przez Doktorantkę.

W podsumowaniu pracy Pani Magister Wioleta Kisiel przedstawiła autorski schemat z proponowanymi na podstawie otrzymanych wyników mechanizmami plejotropowego działania propofolu w układzie hemostazy u szczurów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, potwierdzając tym samym zrozumienie istoty poruszanych w Doktoracie problemów.

W końcowej części rozprawy na podstawie otrzymanych wyników Magister Kisiel sformułowała pięć poznawczo-istotnych wniosków. Z punktu widzenia klinicznego ważny wydaje się wniosek czwarty dotyczący potencjalnego ryzyka zmian hemostazy w trakcie infuzji propofolu, co mogłoby potencjalnie stanowić przeciwwskazanie do stosowania tego leku u pacjentów z wysokim ryzykiem zaburzeń hemostazy, o czym słusznie pisze Doktorantka w rozdziale *Znaczenie badań i perspektywy*. Ten właśnie element translacyjny pracy doktorskiej w mojej ocenie bardzo podnosi jej wartość naukową.

Cennym uzupełnieniem pracy byłaby ocena wpływu propofolu na parametry hemodynamiczne i układu hemostazy u szczurów pozornie operowanych (SHAM). Z analizy pracy nie wynika jednoznacznie czy do badań hemodynamicznych i do oceny układu hemostazy zarówno pierwotnej, jak i wtórnej użyto różne grupy zwierząt.

W pracy nie udało jednak uniknąć pewnych nieścisłości, o których wyjaśnienie chciałabym poprosić.

Doktorantka pisze:

str. 9: *Charakteryzuje się on zapaścią sercowo-naczyniową, rabdomiolizą, lipemią, kwasicą mleczanową o niewyjaśnionej etiologii oraz elektrokardiograficznym obrazem lub fenotypem zespołu Brugadów.* Nie bardzo rozumiem jaki fenotyp w zapisie elektrokardiograficznym Doktorantka miała na myśli? (badanie elektrokardiograficzne nie służy do obrazowania fenotypu). Proponowałabym także zastąpić pojęcie zapaść sercowo-naczyniowa terminem wstrząs kardiogeny.

s. 10: *Propofol modyfikuje składowe homeostazy ciśnieniowej, tj. obniża ciśnienie tętnicze krwi i powoduje zwolnienie czynności serca.* Pojęcie homeostazy ciśnieniowej nie funkcjonuje w polskim słownictwie medycznym; proponuję napisać, że propofol modyfikuje parametry hemodynamiczne. Pisząc czynność serca rozumiem, że Doktorantka myślała o częstotliwości skurczów serca?

Proponuję nie używać w stosunku do naczyń terminu *kurczliwość* zarezerwowanego dla mięśnia sercowego (s. 11).

s. 12: Nieprawidłowy termin *pojemność oddechowa*; proszę o wyjaśnienie czy Autorka miała na myśli objętość oddechową czy pojemność płuc.

Doktorantka w pracy przytacza grupy klasyfikacji ASA, stosowanej powszechnie w anestezjologii przy ocenie ryzyka operacyjnego, ale nigdzie w tekście nie wyjaśnia celowości i znaczenia tej informacji w jej pracy. Jedynie na s. 93 w Wykazie stosowanych skrótów jest zamieszczone wyjaśnienie skrótu ASA (American Society of Anesthesiologists). Ponadto Autorka ten sam skrót (ASA) wprowadza w pracy dla kwasu acetylosalicylowego (s. 35).

Na zakończenie chciałabym podkreślić znaczenie poznawcze rozprawy doktorskiej mgr Wiolety Kisiel, a także widoczny nakład pracy Doktorantki w wykonanie badań oraz analizę otrzymanych wyników.

Powyższa praca niewątpliwie stanowi cenne uzupełnienie dotychczasowych danych literaturowych z zakresu farmakologii i patofizjologii układu hemostazy. Podkreślenia wymaga fakt niezwykle starannego przygotowania edytorskiego pracy, co bardzo ułatwia zapoznanie się z poruszaną przez Doktorantkę tematyką.

W związku z powyższym z głębokim przekonaniem stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Wiolety Kisiel spełnia wymogi określone w Ustawie - Prawo o szkolnictwie wyższym oraz w Ustawie o stopniach i tytułach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki, a także w stosowanych aktach wykonawczych.

Niniejszym wnioskuję do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o przyjęcie rozprawy doktorskiej mgr Wiolety Kisiel, a także dopuszczenie jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, biorąc pod uwagę wartość merytoryczną pracy, doskonałą dokumentację otrzymanych wyników oraz formę ich prezentacji wnoszę o wyróżnienie pracy doktorskiej mgr Wiolety Kisiel.

Warszawa, 2 maja 2018 r.

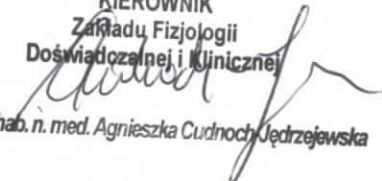
prof. dr hab. n. med. Agnieszka Cudnoch-Jędrzejewska

Kierownik

Zakładu Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej

I Wydział Lekarski

Warszawski Uniwersytet Medyczny

KIEROWNIK
Zakładu Fizjologii
Doświadczalnej i Klinicznej

prof. dr hab. n. med. Agnieszka Cudnoch-Jędrzejewska