

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Romana Piotrowskiego „Antazolina – ocena farmakokinetyki oraz wpływ leku na parametry hemodynamiczne, elektrokardiograficzne i elektrofizjologiczne. Nowe spojrzenie na „stary” lek.

Promotor: prof. dr hab. n. med. Piotr Kułakowski

Promotor pomocniczy: dr n. med. Jakub Baran

Lekarz Roman Piotrowski w swojej rozprawie doktorskiej zajął się kompleksową oceną antyarytmicznego leku antazoliny. Celem pracy była ocena profilu farmakokinetycznego antazoliny, wpływu leku na parametry hemodynamiczne i elektrokardiograficzne oraz ocena skuteczności i bezpieczeństwa antazoliny u pacjentów poddawanych ablacji z powodu obecności dodatkowej drogi przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Antazolina jest lekiem od dawna stosowanym w zaburzeniach rytmu serca, choć z uwagi na małą liczbę publikacji, brak – do niedawna – badań klinicznych z randomizacją, lek jest pomijany w standardach dotyczących nadkomorowych zaburzeń rytmu serca czy migotania przedsionków. Niewątpliwie jest to – przynajmniej w części – efektem tego, że jest to lek znany od wielu lat (stosowany jako antagonist receptorów histaminowych), w związku z tym nie jest objęty już ochroną patentową i jest tani. Nie stoi więc za tym lekiem siła finansowa przemysłu farmaceutycznego. Należy więc pogratulować lek. med. Romanowi Piotrowskiemu, jak i promotorowi prof. dr hab. n. med. Piotrowi Kułakowskiemu wyboru tematu. Dzięki takim pracom antazolina być może znajdzie się na miejscu jej należnym – czyli w gronie leków rekomendowanych do przerywania napadów częstoskurczów nadkomorowych, szczególnie migotania przedsionków.

Rozprawa doktorska jest napisana jasno i przejrzysto. We wstępie nakreślono teoretyczną podstawę dla podjęcia zadania. Wstęp jest krótki, zawiera kluczowe informacje niezbędne dla zrozumienia celów badania.

Cele badawcze są przedstawione w sposób zrozumiały.

Należy zwrócić uwagę, że metodyka i wyniki były opublikowane w trzech publikacjach w renomowanych czasopismach posiadających wskaźnik oddziaływania (Impact Factor), więc zarówno metodyka jak i prezentacja wyników były już weryfikowane przez niezależnych międzynarodowych recenzentów.

Praca doktorska po przedstawieniu celów badawczych podzielona jest na sekcje prezentujące metodologię i wyniki dla poszczególnych elementów pracy. Całość jest spójna tematycznie.

Dyskusja obejmuje całość problemu i podsumowuje jasno i klarownie uzyskane wyniki. Jest treściwa, omawia problemy poruszane i przedstawiane wcześniej.

Zalety rozprawy doktorskiej:

- 1) Ogólna koncepcja, rozpoczynająca się od identyfikacji problemu klinicznego, z którego wynikają cele pracy. Dalszą konsekwencją jest dopiero metodologia, realizacja projektu, opracowanie wyników itd.
- 2) Podjęta tematyka rozprawy doktorskiej. Temat jest ważny klinicznie - antazolina jest stosowana w wielu ośrodkach w kraju, to bardzo dobry lek szybko przywracający rytm zatokowy. Temat jest ciekawy i ujmuje kluczowe aspekty związane ze stosowaniem leku - farmakokinetykę, wpływ leku na życiowo ważne parametry: m. in. czynność serca, rzut serca, parametry elektrokardiogramu. Zwraca uwagę również kompleksowość ocenianych parametrów - od dynamiki stężenia leku, poprzez parametry funkcji serca, po parametry elektrofizjologiczne.

3) Praca wnosi dużo zupełnie nowych danych do dotychczasowej wiedzy. Należy to podkreślić - nie jest replikacją czy kompilacją istniejących danych, tylko odkrywa coś nowego.

Uwagi i pytania

1) Lek antazolina został dopuszczony do stosowania dożylnego. Czy autor sprawdzał w firmie produkującej lek czy nie jest w posiadaniu żadnych danych (może nie opublikowanych) dotyczących farmakokinetyki leku? Lek wcześniej był dopuszczony do stosowania domięśniowego - czy firma produkująca lek nie dysponuje żadnymi danymi dotyczącymi farmakokinetyki leku nawet po podaniu domięśniowym?

2) Jak mierzono parametry EKG (czas trwania załamka P, zespołu QRS, odstępu QT)? Czy wybierano konkretne odprowadzenie, czy na podstawie wszystkich odprowadzeń?

3) Dlaczego stosowano do korekty odstępu QT wzór Fridericia, a nie najczęściej stosowany Bazzeta?

4) Tabela 4 (str. 39) – byłaby bardziej zrozumiała gdyby przy cyfrach oznaczających punkty pomiarowe było napisane dokładnie który jest to etap eksperymentu.

5) Nie jest jasne jak były mierzone korelacje, w którym punkcie czasowym mierzono wartość delta dla parametrów – np. odstęp QTc wydłuża się wraz ze zwiększaniem stężenia antazoliny, ale od 4 punktu pomiarowego stężenie antazoliny maleje, a odstęp QTc pozostaje wydłużony.

6) Wnioski 6.9 (str. 44) – nie jest jasne dlaczego autor uznał, że *zaraz* po podaniu leku dochodzi do wydłużenia przewodzenia a *później* do wydłużenia czasu repolaryzacji, skoro od drugiego punktu pomiarowego (tabela 4 str 39) wydłużeniu ulega zarówno odstęp PR, załamek P, zespół QRS, jak i odstęp QT. Innymi słowy z danych wynika, że wydłużenie

przewodzenia jak i wydłużenie repolaryzacji zachodzi równolegle (wnioski powtórzone w dyskusji, str. 55).

7) Do wniosków można byłoby dodać informację, że u około 4% pacjentów (12 spośród 290 chorych) poddawanych ablacji z powodu obecności drogi dodatkowej w trakcie zabiegu występuje napad migotania przedsionków nie ustępujący samoistnie.

Powyższe uwagi nie obniżają bardzo wysokiej oceny rozprawy doktorskiej.

Podsumowanie

1. Składam wniosek do Rady Naukowej CMKP o dopuszczenie lek. med. Romana Piotrowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

2. Składam wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej lek. med. Romana Piotrowskiego.

Za wyróżnieniem przemawia:

- bardzo dobrze dobrany temat rozprawy doktorskiej (praktyczny, wyjście koncepcji pracy od potrzeby klinicznej)
- bardzo kompleksowe opracowanie tematu (od oznaczenia stężenia leku poprzez wpływ na ważne parametry życiowe aż do zmian elektrofizjologicznych pod wpływem leku)
- w wielu aspektach praca stanowi całkowicie oryginalny wkład autora w naszą wiedzę o działaniach antazoliny
- opublikowanie wyników rozprawy doktorskiej w trzech publikacjach w międzynarodowych recenzowanych czasopismach.

Warszawa 22.08.2018

Dr hab. ft. med. Marek Kiliszek

Wojskowy Instytut Medyczny

04-141 Warszawa, ul. Szaserów 128