



Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

KLINIKA ANESTEZJOLOGII I INTENSYWNEJ TERAPII PUM

ul. Unii Lubelskiej 1 71-252 Szczecin

☎ tel. 91-425-33-78, ☎ fax: 91-425-33-84

e-mail: klanest@pum.edu.pl

Kierownik Prof. dr hab. n. med. Romuald Bohatyrewicz

Szczecin, 24.03.2019

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr farm. Justyny Warzybok zatytułowanej:

„Wpływ wieku oraz rytmów okołodobowych na farmakokinetykę i farmakodynamikę deksmedetomidyny”.

Recenzowana praca liczy 174 strony, zawiera: 12 tabel, 40 rycin, 10 wykresów oraz 3 załączniki, w tym:

1. zgoda Lokalnej Komisji Etycznej na prowadzenie doświadczeń na zwierzętach,
2. zgoda Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu na prowadzenie badań w Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatricznej UM w Poznaniu,
3. zgoda Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu na prowadzenie badań w Klinice Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu oraz w Katedrze i Zakładzie Farmacji Klinicznej i Biofarmacji UM w Poznaniu.

Piśmiennictwo dobrane i cytowane odpowiednio do zawartości pracy liczy 119 pozycji. Układ i treść pracy są zgodne ze standardem przyjętym dla prac doktorskich.

Pracę otwiera wykaz publikacji Autorki w czasopismach o zasięgu międzynarodowym o sumarycznej wartości wskaźnika IF: 9,159 (105 pkt MNiSW).

W dalszej części, wstęp pracy oraz część teoretyczna stanowią obszerne wprowadzenie w zagadnienie sedacji u pacjentów leczonych w warunkach Intensywnej Terapii. Autorka szczegółowo w oparciu o aktualny stan wiedzy omawia leki, wskazania, działania niepożądane; dokonuje podziału sedacji, przytacza

statystyki mówiące o skuteczności i wystąpieniu powikłań w przypadku niewłaściwie prowadzonej sedacji u pacjentów Intensywnej Terapii.

Dokładnie przedstawione jest zagadnienie monitorowania głębokości sedacji w oparciu o ocenę obiektywną i subiektywną. W akapicie dotyczącym oceny subiektywnej wkraść się błąd - skala Glasgow (GCS) nie służy do oceny stopnia głębokości sedacji. Jest używana do oceny stanu neurologicznego pacjenta, który nie jest pod wpływem leków wpływających na ten stan.

Przedstawiono również głęboką analizę piśmiennictwa dotyczącą niezmiernie ważnego problemu jakim jest zaburzenie snu i wystąpienia delirium u pacjentów leczonych w warunkach Intensywnej Terapii. Trudno się jednak zgodzić, ze stwierdzeniem „Oddział Intensywnej Terapii charakteryzuje się gwałtownym i chaotycznym środowiskiem”. Oczywiście jest, że specyfika oddziału wymusza stałą pracę monitorów, które są źródłem dźwięku, interwencje nocne wynikające z pogorszenia stanu pacjenta lub przyjęcie w oddział nowego mogą zakłócać nocną ciszę ale poza tymi wydarzeniami bardzo dba się o higienę snu i ciszę na oddziale a każdy ruch i czynność medyczna jest starannie przemyślana. Zaryzykowałabym nawet stwierdzenie, że Intensywna Terapia jest jednym z najbardziej uporządkowanych oddziałów- tu nie ma miejsca na chaos!

Ostatnią część teoretyczną zajmuje szczegółowe przedstawienie Dexmedetomidyny: jej struktury i właściwości fizykochemicznych, mechanizmu działania, działania farmakologicznego z określeniem wpływu na poszczególne układy, dawkowanie z rozróżnieniem pacjentów: poddanych procedurom chirurgicznym (okres okołoperacyjny) i leczonych w warunkach intensywnej terapii. Omówiono również zastosowanie Dexmedetomidyny w wybranych grupach pacjentów tj: pacjenci: pediatryczni, geriatryczni, z uszkodzeniem nerek i wątroby. Opisano interakcje i działania niepożądane, toksykologię, przeciwwskazania i bezpieczeństwo stosowania leku. Farmakokinetykę leku przedstawiono w sposób rozszerzony o wnikliwą analizę grupy pediatrycznej.

Cele pracy zostały przedstawione w bardzo precyzyjny i zwięzły sposób.

W części „Materiały i metoda” Doktorantka szczegółowo opisuje protokoły badań:

1. na modelu zwierzęcym, gdzie analizie poddano wpływ wieku i rytmów okołodobowych na parametry PK iPD deksmedetomidyny. W tabeli 5 w

wierszu zawierającym godziny wdarł się błąd- ostatnie dwie opisane są 15.00. Jeśli pomiaru dokonywano co 6 godzin to ostatni pomiar powinien być o 21.00?

2. z udziałem pacjentów oddziału intensywnej terapii:

a. pediatrycznych

b. dorosłych

Pojawia się pewna nieścisłość: otóż w treści (str66) Autorka podaje, iż pobierano 1,5 ml krwi, na ryc. 7 – wzór protokołu stosowanego podczas monitorowania sedacji widnieje objętość pobranej krwi 2,5 ml.

U pacjentów dorosłych w 5 przypadkach zmodyfikowano schemat pobierania próbek krwi- brak informacji dlaczego?

W kolejnej części rozdziału Materiały i Metody Doktorantka przedstawia zastosowane metody analityczne z przedstawieniem przykładowych chromatogramów analizy HPLC-MS/MS oznaczania deksmedetomidyny w surowicy krwi pochodzącej od pacjentów pediatrycznych, pacjentów dorosłych oraz królików.

Całość rozdziału zamyka przedstawienie zastosowanych farmakokinetycznych i statystycznych metod.

Przedstawione wyniki bardzo obszernie i skrupulatnie opisują zastosowane metody na modelu zwierzęcym i u ludzi. Zgodnie z postawionymi celami pracy:

1. oceniono: wpływ rytmów okołodobowych oraz wieku na PK i PD deksmedetomidyny w warunkach laboratoryjnych
2. zanalizowano PK deksmedetomidyny w warunkach klinicznych w populacji pacjentów dorosłych i dzieci
3. oceniono rytmy okołodobowe i podstawowe parametry fizjologiczne pacjentów oddziałów intensywnej terapii poddanych analgesedacji z zastosowaniem deksmedetomidyny.

Całość uzyskanych wyników uzupełniają szczegółowe wykresy, ryciny i tabele.

Wnioski zostały wyciągnięte w oparciu o rzetelną analizę uzyskanych wyników i odpowiadają na pytania zawarte w celu pracy i w weryfikowanych hipotezach. Pomimo kilku uwag recenzenta na wstępie praca stanowi istotny wkład w naszą wiedzę, w sposób istotny poszerzają ją szczególnie w populacji pediatrycznej.

Potwierdzeniem tego jest fakt opublikowania w znaczącym piśmiennictwie naukowym prac wykorzystujących dane z prowadzonego badania.

Podsumowując, oceniam pracę jako spełniającą kryteria stawiane rozprawom na stopień doktora nauk farmaceutycznych i składam wniosek do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie mgr farm. Justyny Warzybok do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

A handwritten signature in blue ink, reading "J. Sołek-Pastuszka". The signature is fluid and cursive, with a large initial "J" and a long, sweeping underline.

Dr hab. n. med. Joanna Sołek-Pastuszka