UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE
WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY
z ODDZIAŁEM ANALITYKI MEDYCZNEJ
KATEDRA I ZAKŁAD FARMACJI STOSOWANEJ
Chair and Department of Applied Pharmacy
ul. W. Chodźki 1, 20-093 LUBLIN
tel./fax. 81-742-38-08, e-mail: farm.stos@umlub.pl

Lublin, 07.08.2019

OCENA

Rozprawy doktorskiej Klaudii Lustyk pt.: „Mechanizm działania przeciwarytmicznego nowych pochodnych pirolidyn-2-onu i metyloazetydyny "

Zaburzenia rytmu serca należą do częstych i jednocześnie trudnych problemów w praktyce klinicznej. Leczenie zaburzeń rytmu wiąże się z wieloma ograniczeniami, trudnościami w wyborze leku jednocześnie skutecznego i bezpiecznego w określonym typie arytmii. Pomimo, że leków przeciwarytmicznych mamy dość dużo (około 24), to w praktyce, szczególnie w leczeniu przewlekłym stosowanych jest tylko kilka, np. amiodaron, propafenon sotalol. Ponadto leki przeciwarytmiczne same mogą nasilać istniejące wcześniej zaburzenia rytmu, bądź wyzwalać nowe, często groźniejsze niż stwierdzane pierwotnie. Dlatego ciągle trwają poszukiwania nowych, skuteczniejszych i bezpieczniejszych leków. Niestety efekty tych poszukiwań nie są zadowalające ponieważ wiele potencjalnie nowych leków nie przechodzi pomyślnie badań klinicznych, np. Azymilid, czy Tedisamil. Oznacza to konieczność poszukiwania nowych struktur i prowadzenie dalszych badań przedklinicznych i klinicznych. Mając powyższe na uwadze, postawiony w rozprawie cel pracy, czyli ocena aktywności przeciwarytmicznej nowych pochodnych pirolidyn-2-onu i pochodnych metyloazetydyny uważam za wysoce zasadny.

Oceniana praca ma typowy układ prac doktorskich: zawiera 75 stron komputerowo opracowanego tekstu łącznie z 17 tabelami i 22 rycinami, streszczeniem w języku polskim i angielskim, spisem piśmiennictwa (odpowiednio dobranym i cytowanym), spisem tabel i rycin. Tu nasuwa się sugestia, że może należałoby zamieścić też wykaz skrótów. Praca składa się z 8 rozdziałów, które zawierają liczne podrozdziały, a zwłaszcza rozbudowane, opracowane ze szczególną starannością rozdziały: wstęp, materiał i metody oraz wyniki.

We wstępie Doktorantka obszernie charakteryzuje mechanizmy powstawania zaburzeń rytmu oraz ich rodzaje, jak również wyczerpująco, uwzględniając obecnie obowiązujące strategie, opisuje metody leczenia arytmii. Szczegółowo prezentuje problemy terapeutyczne wskazując na konieczność poszukiwania i wprowadzania do leczenia nowych, skuteczniejszych i bezpieczniejszych leków. Przedstawione zagadnienia, ze względu na ich precyzję, logiczne uszeregowanie i przemyślaną formę, stanowią doskonałe wprowadzenie do dalszej części rozprawy. Tak opracowany wstęp świadczy o głębokiej wiedzy merytorycznej Autorki, doskonałej znajomości literatury i zdolnościach do jej prawidłowego wykorzystania.

Cel pracy Doktorantka zrealizowała w dwóch etapach, z których każdy obejmował badania *in vitro* i *in vivo*. We wstępnych badaniach farmakologicznych określiła (*in vitro*) powinowactwo do receptorów adrenergicznych oraz wykonała badania określające potencjalną aktywność przeciwarytmiczną badanych związków (*in vivo*). Następnie dla wyselekcjonowanych związków określiła ich wpływ na kanały sodowe, potasowe i wapniowe oraz wykonała badania ich wpływu na EKG izolowanego serca szczura, badania na aktywność przeciwarytmiczną w modelu poreperfuzyjnych zaburzeń rytmu izolowanego serca szczura oraz określiła terapeutyczną aktywność przeciwarytmiczną w modelu arytmii adrenalinowej. Doświadczenia te zaplanowane z wielką starannością, mające na celu określenie mechanizmu działania badanych związków doskonale komponują się z tematem pracy.

Materiał i metodyka badań zostały opisane w sposób szczegółowy na 10 stronach w wyodrębnionym rozdziale. Doktorantka zastosowała nowoczesne techniki badawcze, ogólnie przyjęte, które pozwalają na dokonanie porównań z wynikami innych badaczy.

Wyniki badań zostały przedstawione na 17 stronach pracy. Opis wyników jest wyczerpujący, poparty przejrzystą dokumentacją tabelaryczną i dobrze zaplanowanymi rycinami. Takie opracowanie wyników wskazuje na bardzo dobre przygotowanie (zarówno teoretyczne, jak i praktyczne) i duży wkład pracy Doktorantki. Na podkreślenie zasługują bardzo dokładne podpisy pod rycinami, co zdecydowanie ułatwiło pracę recenzenta.

Dyskusja zasługuje na szczególne podkreślenie. Doktorantka omawia wyniki badań własnych na tle bogatego piśmiennictwa, w sposób umiejętny je interpretując. Wykazuje przy tym godną uznania dogłębną znajomość przedmiotu. Należy tu zwrócić uwagę na Jej zdolności analityczne oraz umiejętność przejrzystego przedstawiania swoich przemyśleń.

Wnioski uzyskane na podstawie otrzymanych wyników są słuszne, chociaż moim zdaniem zbyt szczegółowe, niemniej zgodne z celem i założeniami pracy. Z obowiązku recenzenta chciałabym zwrócić uwagę, że:

a) Wniosek 9 – część pierwsza: „pochodne pirolidyn-2-onu obniżały ciśnienie z zakresie dawek 0,25 – 5 mg/kg, a pochodne metyloazetydyny w zakresie dawek2,5 – 20 mg/kg – jest to raczej wynik niż wniosek – wnioskiem byłaby interpretacja tych wyników.
b) Wniosek 10 nie jest wnioskiem: „ Do dalszych eksperymentów wyselekcjonowano 2 związki, które we wstępnych badaniach wykazały najsilniejszą aktywność przeciwarytmiczną: AG-608 i S-75". Uważam, że wniosek ten powinien mieć brzmienie „Najsilniejszą aktywność przeciwarytmiczną wykazały związki AG-608 i S-75"
c) Wnioski 11 i 12 są raczej charakterystyką uzyskanych wyników dotyczących związków AG-608 i S-75

Uwagi te przekazuję Autorce zaznaczając jednocześnie, że nie mają one wpływu na pozytywną ocenę pracy.

Reasumując należy stwierdzić, że prezentowana praca stanowi istotny wkład – naukowy i aplikacyjny w badaniach na poszukiwaniem nowych, skuteczniejszych i bezpieczniejszych terapii zaburzeń rytmu.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny praca doktorska mgr Klaudii Lustyk, pt.: „Mechanizm działania przeciwarytmicznego nowych pochodnych pirolidyn-2-onu i metyloazetydyny" spełnia wymagania stawianym pracom doktorskim. W związku z tym przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie wniosek o dopuszczenie Pani mgr Klaudii Lustyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
KATEDRY I ZAKŁADU FARMACJI STOSOWANEJ
prof. dr hab. Ewa Poleszak