



# UNIwersytet Medyczny

## IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej

Prof. dr hab. Anna Wiela-Hojeńska

Wrocław, 18 sierpnia 2020 r.

### Recenzja

**rozprawy doktorskiej Pani mgr farm. Joanny Porażki pt. „Farmakokinetyka leków przeciwbólowych stosowanych u pacjentów z zaburzeniami metabolicznymi w okresie pooperacyjnym”, wykonanej pod kierunkiem Promotora Pani dr hab. n. farm. Edyty Szalek i Promotora pomocniczego Pana dr n. med. Wojciecha Połoma w Katedrze i Zakładzie Farmacji Klinicznej i Biofarmacji Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu**

Przedłożona do oceny rozprawa na stopień doktora nauk farmaceutycznych dotyczy oceny zmian w farmakokinetyce tramadolu i ketoprofenu u pacjentów z zaburzeniami metabolicznymi w okresie pooperacyjnym. Podjęcie niniejszego tematu badawczego, uważam za ważne z punktu widzenia nauk zarówno farmaceutycznych, jak i medycznych oraz w pełni uzasadnione.

Jednym z istotnych elementów modyfikujących działanie leków jest wpływ stanów patologicznych na procesy farmakokinetyczne składające się na ich losy w organizmie. Badania patofarmakokinetyczne umożliwiają prowadzenie farmakoterapii indywidualizowanej, pozwalającej na uniknięcie szkodliwych następstw schematycznego leczenia, które nie uwzględnia związanych z chorobą odmienności osobniczych dotyczących wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania leków. Niestety, stosunkowo niewiele obserwacji w tym aspekcie dotyczy pacjentów z zaburzeniami metabolicznymi. Dodatkowo, liczne poglądy na temat m.in. znaczenia otyłości w farmakokinetyce zostały przeniesione z badań przeprowadzonych u zwierząt laboratoryjnych, czego dzisiaj w świetle aktualnej wiedzy nie można bezpośrednio odnosić do sytuacji klinicznych obserwowanych u pacjentów. W momencie rejestracji większości leków prowadzone badania nie dotyczą osób z nieprawidłowymi wartościami BMI. Poznanie farmakokinetyki, zwłaszcza leków przeciwbólowych stosowanych w okresie pooperacyjnym u pacjentów z otyłością i cukrzycą typu 2, schorzeniami należącymi

obecnie do poważnych problemów zdrowotnych o charakterze globalnym, będących czynnikami ryzyka rozwoju raka nerki, żołądka, czy wystąpienia kamieni żółciowych jest bardzo ważne dla zwiększenia skuteczności i bezpieczeństwa terapii analgetycznej. Właściwy dobór leku przeciwbólowego i jego dawkowania musi uwzględniać bowiem szereg czynników związanych z cechami substancji leczniczej oraz cechami osobniczymi chorego, takich jak m.in. uwarunkowania genetyczne, czy obecność chorób współistniejących. Tylko wówczas będzie można uniknąć powikłań polekowych, w tym niepożądanych interakcji z innymi lekami. Na przykład inhibitory aktywności izoenzymu CYP2D6 odpowiedzialnego za metabolizm tramadolu mogą poprzez hamowanie procesu jego przemiany do aktywnego metabolitu O-demetylotramadolu, prowadzić do zmniejszenia efektu analgetycznego. Należy również pamiętać o genetycznie uwarunkowanym polimorfizmie aktywności wymienionego izoenzymu. U osób słabo metabolizujących nie dochodzi do przekształcenia tramadolu w aktywny metabolit i tym samym skuteczność leku jest osłabiona, z kolei u pacjentów z bardzo szybkim metabolizmem mogą pojawić się objawy toksyczne nawet po przyjęciu małej dawki opioidu. Biorąc pod uwagę zatem cele niniejszej pracy doktorskiej obejmujące ocenę wpływu otyłości i cukrzycy typu 2 na farmakokinetykę tramadolu i jego aktywnego metabolitu O-demetylotramadolu, ocenę wpływu otyłości na farmakokinetykę i efekt przeciwbólowy ketoprofenu oraz porównanie jego parametrów farmakokinetycznych u pacjentów po całkowitej i częściowej resekcji żołądka, ponadto zakres przeprowadzonych obserwacji oraz uzyskane wyniki należy stwierdzić, iż wpisują się one bardzo dobrze w światowe trendy działań na rzecz indywidualizacji farmakoterapii bólu. Podkreślenia wymaga również fakt powstania pracy doktorskiej w Jednostce kierowanej przez Pana prof. dr hab. Edmunda Grześkowiaka, znakomitym ośrodkiem naukowym, prowadzącym od wielu lat badania w tym zakresie.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska Pani mgr Joanny Porażki została przygotowana na podstawie 4 prac, w tym 3 oryginalnych o współczynniku wpływu 7,045 (135 pkt MNiSW) opublikowanych w języku angielskim w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym w latach 2017-2020 oraz 1 pogładowej (5 pkt MNiSW) opublikowanej w języku polskim w roku 2020. We wszystkich publikacjach Kandydatka jest pierwszym autorem i autorem do korespondencji. Należy zauważyć, że wyniki badań przeprowadzonych w ramach rozprawy doktorskiej zostały również przedstawione na Kongresie Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego „Farmacja 21 – nowe wyzwania” we Wrocławiu (2017), Kongresie Europejskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej w

Krakowie (2016) oraz Ogólnopolskiej Konferencji Studenckich Kół Naukowych „W kręgu myśli Paracelsusa – historia i współczesność w 475 rocznicę śmierci” w Krakowie (2016). Według załączonych oświadczeń współautorów prac wchodzących w skład rozprawy doktorskiej, samodzielna i możliwa do wyodrębnienia ich część wskazuje na indywidualny wkład Kandydatki przy opracowywaniu koncepcji, wykonaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników, napisaniu publikacji, spełnianiu roli autora do korespondencji oraz przygotowaniu odpowiedzi dla recenzentów. Na podstawie przedstawionej dokumentacji stwierdzam, że recenzowana rozprawa doktorska stanowi indywidualny wkład Doktorantki w rozwój wiedzy i rozwiązanie oryginalnego problemu naukowego. Opublikowane badania realizowano w ramach grantów Młodych Naukowców Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

W liczącej 7 stron Części teoretycznej, cytując odpowiednio dobrane 28 pozycji piśmiennictwa polsko- i anglojęzycznego, Kandydatka przedstawiła epidemiologię występowania otyłości, cukrzycy typu 2 oraz raka żołądka. Scharakteryzowała przyczyny bólu pooperacyjnego, jego konsekwencje oraz leczenie farmakologiczne. Opisała właściwości farmakokinetyczne zarówno tramadolu, jak i ketoprofenu, zwracając uwagę na ich metabolizm. Uzupełnienie tych informacji stanowi praca poglądowa opublikowana w czasopiśmie *Anestezjologia i Ratownictwo* pt. „Leczenie bólu pooperacyjnego u pacjentów otyłych”.

Ta część rozprawy doktorskiej wprowadza czytelnika w przedmiot badań i świadczy o dużej wiedzy i bardzo dobrym przygotowaniu Doktorantki do podjęcia ich przeprowadzenia.

Dla zrealizowania postawionych celów Pani mgr Joanna Porażka objęła badaniami łącznie 109 pacjentów.

48 osób zostało zakwalifikowanych do badań, zaakceptowanych przez Komisję Bioetyczną działającą przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym, dotyczących oceny farmakokinetyki tramadolu i jego aktywnego metabolitu (O-demetylotramadolu) u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz pacjentów otyłych po resekcji nerki, stanowiących przedmiot publikacji 1 w *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. Podzielono ich na cztery grupy obejmujące pacjentów z nadwagą (BMI 25,0-29,9 kg/m<sup>2</sup>), otyłością (BMI ≥ 30,0 kg/m<sup>2</sup>), otyłością i cukrzycą typu 2 oraz pacjentów o prawidłowym BMI (18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>), należących do grupy kontrolnej. Próbkę krwi pobierano w 11 punktach czasowych – bezpośrednio przed doustnym podaniem tramadolu w dawce 100 mg oraz 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 4, 6, 8, 12 i 24 h po jego zastosowaniu, w drugim dniu po

nefrektomii. Stężenia leku macierzystego oraz jego aktywnego metabolitu oznaczano metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej z detekcją fluorescencyjną, stanowiącą modyfikację metody opracowanej przez Rouinini i wsp.

Obserwacje wpływu otyłości i cukrzycy typu 2 na farmakokinetykę i farmakodynamikę ketoprofenu prowadzone u 41 pacjentów poddanych zabiegowi cholecystektomii laparoskopowej, stanowiące przedmiot publikacji 2 w *Pharmacological Reports*, zostały zaakceptowane przez Komisję Bioetyczną działającą przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Wśród pacjentów wyróżniono dwie grupy: badaną, którą stanowiły osoby otyłe ( $BMI \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$ ) oraz kontrolną obejmującą osoby o prawidłowym BMI ( $18,5\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$ ). Wszyscy otrzymywali 100 mg ketoprofenu we wlewie dożylnym po upływie średnio 4 h (3-6 h) od zakończenia zabiegu. Próbkę krwi pobierano w 8 punktach czasowych – przed podaniem ketoprofenu, w momencie zakończenia wlewu oraz 5, 30 min, 1, 2, 4, 6 h po zakończeniu wlewu. Stężenia leku oznaczano metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej z detekcją ultrafioletową, stanowiącą modyfikację metody opracowanej przez Roda i wsp.

Badania farmakokinetyki ketoprofenu u pacjentów z rakiem żołądka po jego resekcji, będące przedmiotem publikacji 3 zamieszczonej również w *Pharmacological Reports*, zostały zaakceptowane przez Komisję Bioetyczną działającą przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Objęły one 20 pacjentów, których podzielono na dwie grupy – osoby po całkowitej i częściowej resekcji żołądka. Próbkę krwi pobierano od 6 do 11 dnia po gastrektomii, w 10 punktach czasowych – przed oraz 10, 15, 30 min, 1, 2, 3, 4, 5, 6 h po doustnym podaniu ketoprofenu w dawce 100 mg. Stężenia leku oznaczano metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej z detekcją ultrafioletową, stanowiącą modyfikację metody opracowanej przez Roda i wsp.

Po oznaczeniu stężeń, obliczano parametry farmakokinetyczne leków, wykorzystując założenia farmakokinetyki bezmodelowej. Do przeprowadzenia analizy statystycznej uzyskanych wyników wykorzystano jednokierunkową analizę wariancji ANOVA, testy Turkey'a, Shapiro-Wilka, t Studenta, Wilcoxon, korelacji Pearsona i Spearmana. Dobór i wykorzystanie zastosowanych walidowanych metod i narzędzi badawczych nie budzą merytorycznych zastrzeżeń.

Przeprowadzone obserwacje wykazały możliwość stosowania tramadolu w standardowych dawkach u pacjentów o różnej masie ciała i współistniejącą cukrzycą typu 2. Pozwoliły na stwierdzenie braku konieczności dokonywania zmian dawkowania ketoprofenu u pacjentów otyłych, pomimo wolniej przebiegającej jego eliminacji.

Ważnym spostrzeżeniem było także wskazanie potrzeby stosowania większych dawek tego leku u pacjentów po resekcji żołądka, zwłaszcza całkowitej.

Potwierdzeniem szerokiej wiedzy Kandydatki w zakresie zagadnień będących przedmiotem Jej rozprawy doktorskiej jest rozdział Komentarz. Zawarte na jego 10 stronach informacje w sposób rzeczowy i świadczący o krytycyzmie naukowym Pani mgr Joanny Porażki porównują uzyskane wyniki z danymi z 45 pozycji piśmiennictwa naukowego.

Na podstawie obserwacji własnych Autorka sformułowała cztery wnioski, które stanowią uzasadnienie celowości zrealizowanych badań oraz potwierdzają ich przydatność praktyczną w indywidualizacji terapii przeciwbólowej.

Na szczególne wyróżnienie zasługuje wyjątkowa staranność w przygotowaniu rozprawy, jej poprawność językowa i ład redakcyjny.

Reasumując należy stwierdzić, że cel pracy został w pełni zrealizowany, a uzyskane wyniki są oryginalnym osiągnięciem Autorki, która dobrze opanowała niełatwy warsztat badawczy i wykazała się ogólną wiedzą teoretyczną i umiejętnością prowadzenia obserwacji naukowych. Praca doktorska Pani mgr farm. Joanny Porażki w pełni odpowiada wymaganiom stawianym tego typu rozprawom naukowym, dlatego zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, biorąc pod uwagę istotną wartość merytoryczną rozprawy doktorskiej, jej nowatorski i aplikacyjny charakter oraz spełnienie wszystkich warunków, zawartych w regulaminie wyróżniania rozpraw doktorskich obowiązującym na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, pozwalam sobie przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału wniosek o wyróżnienie pracy doktorskiej Pani mgr farm. Joanny Porażki.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
KATEDRA I ZAKŁAD  
FARMAKOLOGII KLINICZNEJ  
Kierownik  
prof. dr hab. Anna Wiela-Hojeńska