

Łódź, 18 grudnia 2019 r.

RECENZJA
rozprawy na stopień doktora nauk farmaceutycznych
mgr farm. Doroty Kołodziej
pt. „Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania
tapentadolu i oksykodonu oraz określenie farmakokinetyki tapentadolu
u pacjentek po zabiegu histerektomii brzusznej”

Przedstawiona do recenzji praca została wykonana w Katedrze i Zakładzie Farmacji Klinicznej i Biofarmacji Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Promotorem pracy jest dr hab. n. farm. Edyta Szalek. Promotorem pomocniczym jest dr hab. n. farm. Danuta Szkutnik-Fiedler.

Przedmiotem rozprawy doktorskiej była ocena efektywności klinicznej tapentadolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u pacjentek po zabiegu histerektomii brzusznej. W tym celu Doktorantka porównała skuteczność przeciwbólową i bezpieczeństwo stosowania tapentadolu ze stosowanym w leczeniu bólu pooperacyjnego oksykodonem, a następnie przeprowadziła analizę farmakokinetyczno-farmakodynamiczną tapentadolu po jednokrotnym podaniu doustnym u pacjentek poddanych histerektomii brzusznej.

Tapentadol w ciągu ostatnich lat jest intensywnie badany, jednak podjęty problem jest aktualny. Tapentadol jest agonistą opioidowego receptora μ oraz inhibitorem wychwytu zwrotnego noradrenaliny (klasa farmakologiczna MOR-NRI, ang. *combining μ – opioid-receptor agonist and noradrenaline reuptake inhibitor*). Podwójnemu mechanizmowi działania lek zawdzięcza określenie „analgezja multimodalna w jednej cząsteczce”. Potencjał analgetyczny tapentadolu jest

Katedra Biofarmacji
Zakład Biofarmacji

90-151 Łódź, ul. Muszyńskiego 1

daria.orszulak-michalak@umed.lodz.pl
tel. (042) 677 91 21, 677 91 22
fax. (042) 677 91 20

www.umed.pl | www.dariaorszulakmichalak.pl



jedynie 2-3 razy mniejszy niż morfiny, pomimo blisko 50-krotnie mniejszego powinowactwa do receptora opioidowego. Mniejsze powinowactwo sprawia, że lek rzadziej wywołuje działania niepożądane kojarzone z opioidami.

Wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tapentadolu w bólu neuropatycznym, nocyceptywnym, trzewnym i zapalnym. Rośnie liczba badań oceniających efekty terapii z zastosowaniem tapentadolu w populacji chorych na nowotwór. Prace opisujące stosowanie tapentadolu w warunkach pooperacyjnych dotyczą oceny skuteczności leczenia bólu po operacjach ortopedycznych, stomatologicznych, kardiologicznych oraz po cesarskim cięciu. Jednak, jak dotąd, brakuje danych dotyczących stosowania tego leku u pacjentek po histerektomii. Histerektomia brzuszna jest najbardziej inwazyjnym zabiegiem spośród zabiegów usunięcia macicy. Unikalne właściwości tapentadolu dają nadzieję na poprawę jakości leczenia pacjentek po histerektomii. Lek może okazać się cenną alternatywą dla starszych opioidów. Wyniki prowadzonych w Norwegii badań porównujących działanie przeciwbólowe oraz działania niepożądane tapentadolu z działaniem oksykodonu u pacjentek w okresie pooperacyjnym po histerektomii nie są jeszcze dostępne (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03314792>).

W świetle powyżej przytoczonych danych wybór tematu pracy doktorskiej Pani mgr Doroty Kołodziej uważam za w pełni uzasadniony, zarówno w aspekcie naukowym, jak i klinicznym.

Układ przedstawionej do recenzji pracy jest prawidłowy, na podkreślenie zasługuje staranna forma edytorska. Praca z załącznikami liczy 148 stron. Składa się z wykazu skrótów, wstępu, jasno sprecyzowanego celu pracy, części teoretycznej, części doświadczalnej, przedstawionych wyników i dyskusji nad nimi, wniosków, streszczenia w języku polskim i języku angielskim oraz wykazu piśmiennictwa obejmującego 149 dobrze dobranych, aktualnych pozycji. Pracę

Katedra Biofarmacji
Zakład Biofarmacji

90-151 Łódź, ul. Muszyńskiego 1

daria.orszulak-michalak@umed.lodz.pl
tel. (042) 677 91 21, 677 91 22
fax. (042) 677 91 20

www.umed.pl | www.dariaorszulakmichalak.pl



wzbogaca 10 rycin, 39 tabel oraz 29 wykresów. W formie załączników zamieszczono zgodę na przeprowadzenie badań naukowych wydaną przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Zgoda Komisji Bioetycznej nr 37/16 – temat badań: Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tapentadolu i oksykodonu u pacjentek po zabiegu histerektomii brzusznej” oraz Zgoda Komisji Bioetycznej nr 167/16 – temat badań: Porównanie farmakokinetyki tapentadolu w grupie pacjentek po zabiegu histerektomii brzusznej), listy randomizacyjne oraz wzór ankiety badającej zadowolenie pacjentek z terapii przeciwbólowej.

W części teoretycznej w syntetyczny, niemniej jednak wyczerpujący sposób Doktorantka opisała mechanizmy powstawania bólu, scharakteryzowała ból pooperacyjny oraz przedstawiła koncepcję analgezji multimodalnej. Bardzo dokładnie przedstawione zostały właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne tapentadolu, jego dawkowanie, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w bólu ostrym oraz w bólu przewlekłym, działania niepożądane i toksyczność. W tej części pracy opisano ponadto czynniki wpływające na farmakokinetykę opioidów oraz interakcje opioidów z innymi lekami i składnikami diety.

Pragnę podkreślić, że przedstawiona do oceny praca jest przykładem dobrze zaplanowanych badań naukowych. W części doświadczalnej wyróżniono dwa duże rozdziały, dotyczące odpowiednio dwóch części prowadzonych badań. W pierwszym z nich przeprowadzono porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tapentadolu i oksykodonu u pacjentek po zabiegu histerektomii brzusznej lub amputacji trzonu macicy. Podana metodologia zawiera opis grupy badanej, przebieg badania, sposób monitorowania skuteczności przeciwbólowej, sposób monitorowania bezpieczeństwa stosowania badanych leków oraz wykaz



parametrów analizy statystycznej wykorzystywanych do oceny wyników. W trwających dwa lata badaniach brało udział 76 pacjentek. Pacjentkom podawano leki w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu dwa razy na dobę, 39 pacjentek przyjmowało tapentadol (Palexia retard, tabl. 50 mg) 37 pacjentek przyjmowało oksykodon (Oxycontin, tabl. 10 mg). W rozdziale zamieszczono również wyniki tej części badań, ilustrując ją 12 wykresami i 20 tabelami. Większość danych nie miała zgodności z rozkładem normalnym, dlatego analizę porównawczą przeprowadzono testami nieparametrycznymi. Skuteczność analgetyczna tapentadolu i oksykodonu została przedstawiona jako różnica w wartościach numerycznej skali oceny bólu (NRS) między dobą „0” a kolejnymi - do trzech dni hospitalizacji.

W drugim rozdziale części doświadczalnej przedstawiono analizę farmakokinetyki i farmakodynamiki tapentadolu u pacjentek po histerektomii brzusznej. Określono farmakokinetykę tapentadolu oraz oceniono zależność między stężeniem leku a poziomem bólu, saturacją i tętnem pacjentek. Podana metodologia zawiera opis grupy badanej i przebieg badania. Badanie farmakokinetyki miało charakter pilotażowy (n=14).

Tapentadol oznaczano w osoczu krwi z wykorzystaniem wysokosprawnej chromatografii cieczowej z detektorem spektrofluorometrycznym (HPLC-FL). Opisaną w piśmiennictwie metodę oznaczenia tapentadolu zaadaptowano na potrzeby badania klinicznego. W pracy wykonano częściową walidację metody analitycznej, zgodnie z aktualnymi wytycznymi EMA i FDA. Potwierdzono selektywność i liniowość metody oraz dokładność i precyzję oznaczeń. Po zwalidowaniu metody przeprowadzono oznaczenie tapentadolu w osoczu krwi pacjentek. W pierwszej dobie po operacji pacjentki przyjmowały doustnie 100 mg tapentadolu (2 tabletki o przedłużonym uwalnianiu), w określonych punktach



czasowych pobierano próbki krwi (do 12 godzin po operacji). Na podstawie oznaczonych stężeń obliczono parametry farmakokinetyczne tapentadolu z zastosowaniem farmakokinetyki bezmodelowej.

Wyniki tej części badań zebrano w 10 tabelach i przedstawiono na 17 wykresach. Doktorantka zamieściła w pracy obszerną i ciekawą dyskusję oraz sformułowała sześć podstawowych wniosków wynikających z przeprowadzonych badań.

Badane leki wykazały podobną, dobrą skuteczność analgetyczną w leczeniu bólu ostrego po zabiegu histerektomii brzusznej. Przewagę skuteczności tapentadolu w porównaniu do oksykodonu wykazano jedynie w trzech punktach czasowych, jednocześnie odnotowując w grupie pacjentek przyjmujących tapentadol wyższe zużycie koanalgetyków. Satysfakcja pacjentek z leczenia przeciwbólowego, badana za pomocą czteropunktowej ankiety, była na podobnym poziomie w obu grupach pacjentek przyjmujących leki.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w występowaniu działań niepożądanych po podaniu tapentadolu w porównaniu do referencyjnego opioidu - oksykodonu. Odnotowano natomiast działania niepożądane tapentadolu nieujęte w charakterystyce produktu leczniczego (pęknięcie warg, niemiły posmak, uporczywa czkawka).

Stężenia tapentadolu w osoczu po jednorazowym podaniu leku w dawce 100 mg mieściły się w zakresie stężeń terapeutycznych, mimo to istniała potrzeba stosowania dodatkowych koanalgetyków. Ze wzrostem stężeń osoczowych tapentadolu spada saturacja krwi oraz tętno pacjentek, jednak w badaniach nie stwierdzono wpływu leku na supresję ośrodka oddechowego, a także zagrażającego zdrowiu zwolnienia akcji serca.



Parametry farmakokinetyczne tapentadolu u pacjentek po histerektomii brzusznej charakteryzowały się dużą zmiennością międzyosobniczą (współczynnik zmienności >30%), co mogło wynikać ze zróżnicowania grupy badanej.

W następnym etapie pracy przeprowadzono analizę osoczowego stężenia leku i parametrów farmakokinetycznych z uwzględnieniem różnic osobniczych i wykazano wpływ nadwagi i otyłości na farmakokinetykę tapentadolu. Uzyskane mniejsze stężenia leku u pacjentek palących mogą wskazywać na indukcję metaboliczną UDP-glukuronylotransferazy przez składniki znajdujące się w dymie tytoniowym.

Z uwagi na małą liczebność grupy wnioski z analizy statystycznej parametrów farmakokinetycznych są ograniczone, a interpretacja danych jest trudna.

Uzyskane wyniki mają jednak ogromne znaczenie dla optymalizacji terapii bólu oraz stanowią przyczynek do dalszych badań naukowych i klinicznych tapentadolu w różnych populacjach pacjentów. Wysoko oceniam wartość merytoryczną i poznawczą pracy.

Przeprowadzone, dobrze zaplanowane doświadczenie jest przykładem bardzo żmudnych i pracochłonnych badań farmakologicznych. Przedstawiona do oceny praca wykazała dobrą znajomość warsztatu badawczego Doktorantki, umiejętność prawidłowego doboru zastosowanych nowoczesnych metod badawczych, wnikliwość oraz umiejętność formułowania wniosków wynikających z przeprowadzonych badań. Cel pracy został osiągnięty.

Całość pracy: zakres badań, ich realizacja, omówienie wyników – świadczą o bardzo dobrym przygotowaniu Doktorantki do prowadzenia badań naukowych. Sposób przeprowadzenia krytycznej dyskusji świadczy o jej ugruntowanej wiedzy w zakresie przedmiotu rozprawy doktorskiej.





Praca jest pionierskim badaniem dotyczącym zastosowania tapentadolu u pacjentek po zabiegu histerektomii. Otrzymane przez Doktorantkę wyniki przyczyniają się do poszerzenia wiedzy na temat leczenia bólu pooperacyjnego.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa w pełni odpowiada wymogom stawianym pracom na stopień doktora nauk farmaceutycznych (Ustawa o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 r. (Dz, U, z 2003 r, Nr 65 poz. 595 z późn. zm.).

Składam zatem wniosek do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie Pani Magister Doroty Kołodziej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na aktualność tematyki badawczej, wagę uzyskanych wyników oraz wysoki poziom przeprowadzonych badań i znakomite opracowanie rozprawy doktorskiej wnoszę o jej wyróżnienie stosowną nagrodą.

KIEROWNIK
Katedry Biofarmacji
Wydziału Farmaceutycznego
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Prof. dr hab. n. farm. Daria Orszulak-Michalak

Katedra Biofarmacji
Zakład Biofarmacji

90-151 Łódź, ul. Muszyńskiego 1

daria.orszulak-michalak@umed.lodz.pl
tel. (042) 677 91 21, 677 91 22
fax. (042) 677 91 20

www.umed.pl | www.dariaorszulakmichalak.pl

