

Kraków, 6.05.2019 r.



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

RECENZJA

pracy doktorskiej wykonanej przez
mgr farm. Justynę Warzybok

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

Farmakokinetyka kliniczna, zwana inaczej stosowaną, wykorzystuje zależności farmakokinetyczne do optymalizacji farmakoterapii u indywidualnego pacjenta. Dobór odpowiedniej dawki/schematu dawkowania powinien uwzględniać stan fizjologiczny, patofizjologiczny i obraz kliniczny pacjenta. Badania z zakresu farmakokinetyki klinicznej u pacjentów pediatrycznych są prowadzone znacznie rzadziej niż u dorosłych i wymagają od badacza dużej wiedzy i kompetencji. Szczególnym przypadkiem są badania prowadzone z udziałem pacjentów oddziałów intensywnej terapii, ze względu na ich ciężki stan zdrowia, często występującą niewydolność narządów zaangażowanych w proces eliminacji leków oraz stosowanie politerapii. W takich sytuacjach wielkość parametrów farmakokinetycznych może zmieniać się w trakcie leczenia, co stanowi istotne utrudnienie w doborze właściwej dawki leku nawet dla doświadczonego klinicysty. Modelowanie populacyjne jest narzędziem umożliwiającym skorygowanie schematu dawkowania leku z uwzględnieniem cech zależnych od pacjenta (np. tj.: wiek, płeć, masa ciała, genotyp) oraz równocześnie stosowanych leków. Co więcej, analizę populacyjną można prowadzić w sytuacjach, gdy liczba dostępnych danych farmakokinetycznych czy farmakokinetyczno-farmakodynamicznych pochodzących od indywidualnego pacjenta jest niewielka, a dane te gromadzone są w różnych okresach podawania leku (stan stacjonarny, okres przed jego osiągnięciem, czy faza eliminacji).

Praca doktorska mgr Justyny Warzybok wykonana pod kierunkiem dr hab. n. farm. Agnieszki Bienert dotyczy wyżej wymienionych zagadnień. Jej celem była ocena farmakokinetyki nowego leku sedacyjnego, selektywnego agonisty pre- i postsynaptycznych receptorów α_2 -adrenergicznych, deksmedetomidyny w populacji pacjentów pediatrycznych i osób dorosłych przebywających na oddziałach intensywnej terapii. Ponadto celem wyjaśnienia przyczyn zmienności w farmakokinetyce i farmakodynamice badanego leku,

Wydział Farmaceutyczny

Zakład Farmakokinetyki
i Farmacji Fizycznej

ul. Medyczna 9

PL 30-688 Kraków

tel. +48 12 620 57 20

fax +48 12 620 57 30

farmakokinetyka@uj.edu.pl

przeprowadzono eksperymenty na królikach. Miały one na celu określenie wpływu wieku zwierząt oraz pory dnia i nocy na profile stężeń i efekt farmakologiczny deksmedetomidyny.

Praca realizowana była przy współpracy z licznymi ośrodkami uniwersyteckimi i klinicznymi: Katedrą Biofarmacji i Farmakodynamiki Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego oraz jednostkami Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu: Katedrą i Zakładem Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Kliniką Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera, Kliniką Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu im. Heliodora Świącickiego, Zakładem Anestezjologii Doświadczalnej oraz Zakładem Dydaktyki Anestezjologii i Intensywnej Terapii.

Farmakokinetyka deksmedetomidyny w populacji pediatrycznej jest stosunkowo słabo poznana, a sam lek podawany jest w tej grupie chorych poza wskazaniami rejestracyjnymi. Dlatego też istnieje potrzeba prowadzenia rozszerzonych badań farmakokinetycznych nad tym lekiem, z uwzględnieniem wpływu cech zależnych od pacjenta na wartości parametrów farmakokinetycznych tego leku. Uzyskane wyniki mogą być pomocne w wyborze właściwej dawki deksmedetomidyny w celu uzyskania optymalnego efektu sedacyjnego. W swojej pracy doktorskiej mgr farm. Justyna Warzybok podejmuje próbę wyjaśnienia przyczyn zmienności w farmakokinyce tego leku w oparciu o dane pochodzące od chorych w różnym wieku przebywających na oddziałach intensywnej terapii w kilku poznańskich klinikach. Ponadto ocenie poddano rytmy okołodobowe i parametry fizjologiczne w tej populacji chorych w obecności deksmedetomidyny. Wyniki swoich badań klinicznych wspiera badaniami na modelu zwierzęcym, próbując określić wpływ wieku oraz pory dnia i nocy na farmakokinetykę badanego leku. Tematyka podjęta przez Doktorantkę jest niezmiernie ważna i aktualna, a uzyskane wyniki mają duże znaczenie dla praktyki. Dawkowanie leków u pacjentów pediatrycznych opiera się często na wynikach badań u osób dorosłych. Brak jest danych klinicznych na temat schematu dawkowania wielu leków, w tym anestezjologicznych w tej populacji, co często prowadzi do braku skuteczności lub występowania działań niepożądanych. Stąd też, dobór dawki w oparciu o pomiar stężenia leku we krwi oraz zastosowanie odpowiednich metod obliczeniowych może przyczynić się do istotnego zmniejszenia częstości występowania tych niekorzystnych zjawisk.

W części teoretycznej swojej pracy Doktorantka przedstawia cele i typy sedacji, obecnie stosowane w tym celu leki wraz z punktami uchwytu ich

działania oraz metody monitorowania i powikłania sedacji. Odnosi się przy tym do najnowszych wytycznych *Society of Critical Care Medicine*. W dalszej części szczegółowo opisuje deksmedetomidynę pod kątem jej struktury i właściwości fizykochemicznych, mechanizmu działania oraz zastosowania w praktyce klinicznej. Zwraca uwagę na możliwe interakcje w fazie farmakokinetycznej oraz działania niepożądane. W podrozdziale opisującym farmakokinetykę tego leku, Doktorantka przedstawia dostępną wiedzę na temat procesów ADME deksmedetomidyny. Osobny podrozdział poświęcono w pracy farmakokinetyce leków u noworodków, niemowląt i małych dzieci, zwracając uwagę na zmiany jakie zachodzą w procesach ADME wraz z rozwojem osobniczym. Cel pracy został jasno sprecyzowany, chociaż brak we Wstępie pracy uzasadnienia wyboru królika jako modelu zwierzęcego w prezentowanej rozprawie. Wyjaśnienie tej kwestii pojawia się dopiero w Omówieniu wyników. Zaplanowane zadania badawcze pozwalają na osiągnięcie zakładanego celu i zostały zrealizowane w całości. Część metodyczna jest właściwie zredagowana i dostarcza niezbędnych informacji odnośnie większości stosowanych technik i metod obliczeniowych. W części dotyczącej pacjentów uczestniczących w badaniach nie podano ich liczby oraz nazwy i producenta zastosowanej do podania leku pompy infuzyjnej. Brak też informacji na temat tego, czy pacjenci byli mechanicznie wentylowani oraz danych biochemicznych pozwalających na ocenę funkcji wątroby i nerek u tych chorych. Dane te można byłoby wykorzystać w analizie populacyjnej jako zmienne towarzyszące. Szeroko i bardzo szczegółowo opisano sposób budowania modeli populacyjnych, wykorzystane w tym celu oprogramowanie, zastosowane kryteria oceny dobroci dopasowania modeli do danych oraz metodę badania wydajności modelu. Bardzo ogólnie przedstawiono natomiast metody analityczne, bez szczegółów dotyczących parametrów walidacji.

Przeprowadzone badania doprowadziły do bardzo ciekawych obserwacji. W modelu zwierzęcym wykazano, że różnice w klirensie badanego leku są przyczyną konieczności stosowania większych dawek deksmedetomidyny u młodszych zwierząt w celu uzyskania pożądanego efektu farmakologicznego. U ludzi natomiast, spośród badanych zmiennych towarzyszących, na farmakokinetykę leku wpływał jedynie czas trwania wlewu. Zaobserwowano zaburzenia rytmów okołodobowych niektórych parametrów fizjologicznych, jednak otrzymane wyniki badań na zwierzętach i pacjentach anestezjologicznych nie wskazują na konieczność korygowania dawkowania deksmedetomidyny w zależności od pory dnia i nocy. Omówienie i dyskusja wyników, które są rzeczowe i niezwykle wnikliwe, potwierdzają dobrą znajomość poruszanej

problematyki oraz dużą wiedzę Doktorantki nie tylko na temat wywoływania i monitorowania sedacji na oddziałach intensywnej terapii oraz stosowanych w tym celu leków, ale także farmakokinetyki populacyjnej i związanych z nią metod obliczeniowych. Konsekwencją tego rozdziału są wnioski, które trafnie podsumowują całą pracę. Na uwagę zasługuje fakt, że zebranie tak wielu danych klinicznych wymagało od Doktorantki umiejętności współpracy z lekarzami i pozostałym personelem medycznym z wielu ośrodków klinicznych. Z kolei badania na zwierzętach wymagały obecności w laboratorium w porze nocnej. Podjęcie takich badań świadczy o dużym zaangażowaniu i pasji naukowej Doktorantki. Uzyskane wyniki charakteryzuje duży potencjał aplikacyjny. Dostarczają one wskazówek odnośnie planowania przyszłych badań klinicznych nad deksmedetomidyną oraz dowodzą braku zasadności korygowania dawkowania tego leku w zależności od pory dnia.

Rozprawa mgr Justyny Warzybok liczy łącznie 171 stron i ma układ klasyczny, czyli składa się z części teoretycznej, celu pracy, metodyki badań, wyników, omówienia i dyskusji wyników oraz wniosków, a także 119 pozycji literaturowych umiejętnie cytowanych w tekście. Praca napisana jest poprawnie pod względem stylistycznym i gramatycznym. Wyniki przedstawiono w postaci licznych tabel i rycin. Zostały one poprawnie zinterpretowane i skomentowane w odniesieniu do danych literaturowych. Ponadto praca zawiera załączniki, takie jak Zgodę Komisji Etycznej ds. Doświadczeń na Zwierzętach oraz Zgody Komisji Bioetycznych. Zastosowane metody badawcze są nowoczesne i zostały trafnie dobrane do rodzaju zadań badawczych i zamierzonego celu. Do oznaczenia stężeń badanych związków zastosowano metodę HPLC-MS/MS, a do analizy uzyskanych wyników wykorzystano populacyjne nieliniowe modelowanie efektów mieszanych w oparciu o profesjonalne programy komputerowe, takie jak: NONMEM v. 7.3 oraz program WinBUGS 1.4.3. Do przetwarzania i wizualizacji danych zastosowano środowisko obliczeniowe R lub program Matlab Software. W przypadku populacji pacjentów pediatrycznych, ze względu na małą liczbę dzieci młodszych i dużą zmienność resztową, zastosowano podejście bayesowskie oraz dane pochodzące z pracy Potts i wsp. dotyczącej farmakokinetyki deksmedetomidyny u dzieci. Rytmu okołodobowe u pacjentów oceniano graficznie przy użyciu programu Microsoft Excel 2010. Do analizy danych uzyskanych od królików, oprócz populacyjnej analizy PK/PD z wykorzystaniem modelu dystrybucji do biofazy, zastosowano metodę Levy'ego. Źródeł potencjalnej zmienności w wartościach parametrów farmakokinetycznych poszukiwano w oparciu o wykresy zależności pomiędzy dostępnymi zmiennymi

towarzyszącymi a indywidualnymi wartościami tych parametrów lub ich zmienności międzyosobniczej (η). Ocenę dobroci dopasowania przeprowadzono stosując standardowe kryteria i metody stosowane w analizie populacyjnej.

Po zapoznaniu się z przedstawioną do recenzji pracą nasuwają się następujące uwagi i propozycje:

- ✓ W części teoretycznej nie wskazano w jasny sposób, co skłoniło Doktorantkę do podjęcia badań.
- ✓ Nie jest jasne dlaczego w Tabeli 4 liczba badanych królików wynosi 23, podczas gdy na stronie 60 zamieszczono informację, że badanie przeprowadzono z udziałem 18 zwierząt.
- ✓ W metodyce podano, że w przypadku 5 dorosłych pacjentów zastosowano inny schemat pobierania próbek, tj. do 80 h od rozpoczęcia wlewu i do 12 h od jego zakończeniu. Tymczasem na Ryc. 23 uwidoczniono czterech pacjentów o przedłużonym czasie pobierania próbek w trakcie trwania wlewu i trzech, u których pobierano próbki przez ponad 6 h od jego zakończenia.
- ✓ Szkoda, że nie podjęto próby oznaczenia metabolitów deksmedetomidyny w osoczu i/lub moczu badanych chorych. Pozwoliłoby to na poznanie różnic w metabolizmie badanego leku u pacjentów pediatrycznych i osób dorosłych.
- ✓ Ze względu na wysoki stopień wiązania deksmedetomidyny z białkami osocza można było podjąć próbę oznaczenia wolnej frakcji tego leku w trakcie terapii w obydwu populacjach chorych.
- ✓ Nie można doszukać się w pracy danych na temat równocześnie stosowanych leków. Stąd też, nie uwzględniono tych informacji w trakcie budowania modelu populacyjnego. Nie przedstawiono także danych 'a priori' zapożyczonych z innej pracy do analizy populacyjnej danych pacjentów pediatrycznych.
- ✓ Nie wyjaśniono, dlaczego wartości parametrów farmakokinetycznych u dzieci skalowano na masę ciała 70 kg.
- ✓ W pracy można napotkać drobne błędy, głównie edytorskie np. takie jak:
 - k_{e0} została nazwana stałą szybkości eliminacji pierwszego rzędu (str. 80),
 - w opisie Ryc. 11 powinno być stężenie „w osoczu” a nie ”w surowicy”,
 - a w opisie Ryc. 15 dawka leku została wyrażona w miligramach na kilogram,
 - inne drobne błędy to: ze względu na „miłą” liczbę dzieci (str. 102), z udziałem większej „ilości” pacjentów (str. 113), ”Bazując modelu dojrzewania” (str. 103) oraz brak przecinków w kilku miejscach,
 - pod tabelami 1 i 2 występuje zmniejszona czcionka, osie na rycinach opisane są w języku angielskim, brak jest jednostek na Ryc. 34.

Przedstawione uwagi w żaden sposób nie umniejszają oceny merytorycznej pracy, która jest ambitna i nowatorska, a zawarte w niej dane i sposób analizy świadczą o dużej wiedzy i umiejętnościach Doktorantki, nie tylko w zakresie prowadzenia badań laboratoryjnych i klinicznych, ale także trudnej analizy populacyjnej.

Mgr Justyna Warzybok jest absolwentką Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu i słuchaczką poddyplomowego niestacjonarnego studium doktoranckiego tego Uniwersytetu. Obecnie pracuje w Hurtowni Farmaceutycznej firmy CEVA Logistics Sp. z o.o. jako zastępca kierownika. Jest współautorem 5 prac opublikowanych oraz jednej w recenzji o łącznym impact factor 9,159, związanych tematycznie z pracą doktorską. Ponadto wyniki przeprowadzonych badań były prezentowane na 4 konferencjach, w tym dwóch międzynarodowych.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że recenzowana praca jest oryginalna i dostarcza wielu wartościowych danych dotyczących farmakokinetyki deksmedetomidyny u pacjentów pediatrycznych i dorosłych leczonych na oddziałach intensywnej terapii, którzy otrzymywali ten lek w celu wywołania sedacji oraz interesujących danych uzyskanych w modelu zwierzęcym. Stanowi ona twórczy wkład Doktorantki w rozwój farmakokinetyki klinicznej oraz spełnia warunki określone w art. 13.1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65 poz. 595 z późn. zmianami). W świetle powyższego, zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie mgr Justyny Warzybok do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Zakład Farmakokinetyki
i Farmacji Fizycznej UJ CM
EWyska
prof. dr hab. E. Wyśka
kierownik