

Gdańsk, 12.11.2019

Recenzja pracy na stopień doktora nauk farmaceutycznych mgr Doroty Kołodziej pt. „Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tapentadolu i oksykodonu oraz określenie farmakokinetyki tapentadolu u pacjentek po zabiegu histerektomii brzusznej” Promotor pracy dr hab. n. farm. Edyta Szalek, promotor pomocniczy dr hab. n. farm. Danuta Szkutnik-Fiedler.

Uwagi ogólne i redakcyjne:

Rozprawa doktorska mgr Doroty Kołodziej pt. „Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Tapentadolu i Oksykodonu oraz określenie farmakokinetyki Tapentadolu u pacjentek po zabiegu histerektomii brzusznej” opisana jest w sposób typowy dla rozprawy doktorskiej. Zawiera 148 strony wydruku komputerowego podzielonego na fragment dotyczący wstępu, celów pracy, części teoretycznej podzielonej na kilka głównych zagadnień takich jak: ból, histerektomia, opioidowe leki przeciwzapalne, Tapentadol, wybrane czynniki wpływające na farmakokinetykę opioidów. Następnie omówiono część doświadczalną opisującą szczegółowo porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Tapentadolu i Oksykodonu u pacjentek po zabiegu histerektomii brzusznej, metodologię, oraz wyniki badań, a także analizę farmakokinetyki i farmakodynamiki Tapentadolu, ze szczegółową metodologią, metodą analityczną, walidacją metody analitycznej, obliczenia farmakokinetyczne i wyniki. W dalszych częściach omówiono wyniki i przanalizowano je w dyskusji. Podsumowano wszystko we wnioskach. Dodatkowo zamieszczono streszczenie- podane jest w języku polskim i w języku angielskim; literaturę oraz załączniki.

Merytoryczna ocena pracy:

We wstępie doktorantka opisała podstawowe zagadnienia związane z multimodalną analgezyją oraz możliwości zastosowania leku Tapentadol w nowoczesnym leczeniu po zabiegu histerektomii.

W kolejnej sekcji pracy doktorantka zaprezentowała 2 cele pracy doktorskiej. Pierwszy cel kliniczny obejmował porównanie skuteczności przeciwbólowej i bezpieczeństwa stosowania 2 leków przeciwbólowych- Tapentadolu na grupie 39 pacjentek i Oksykodonu na grupie 37 pacjentek po zabiegu histerektomii. Badanie zostało przeprowadzone na grupie pacjentek oddziału ginekologicznego Pleszewskiego Centrum Medycznego- ordynator oddziału dr n. med. Ryszard Bosacki.

Drugim celem pracy była analiza farmakokinetyczno-farmakodynamiczna leku Tapentadol ER na grupie 14 pacjentek.

Metodologia badania przeprowadzona w sposób prawidłowy. Należy podkreślić, iż metodologicznie zespół pod kierownictwem promotorów publikował już liczne prace dotyczące wpływu różnych leków przeciwbólowych w różnych jednostkach chorobowych.

Ból to jeden z najczęstszych objawów prezentowanych przez pacjentów po zabiegu operacyjnym. Problem bólu pooperacyjnego jest szczególnie istotny z powodu stałego wzrostu ilości zabiegów operacyjnych. Ponad 80% pacjentów poddawanych operacjom ambulatoryjnym i szpitalnym stwierdza co najmniej ból umiarkowany. Skuteczne leczenie bólu pooperacyjnego przynosi korzyści nie tylko pacjentowi, ale też całemu systemowi ochrony zdrowia.

Nowoczesne leczenie przeciwbólowe zwłaszcza bólu pooperacyjnego opiera się na koncepcji leczenia multimodalnego, a więc analgezji opartej na łączeniu środków przeciwbólowych o różnych mechanizmach działania. Dzięki takiemu postępowaniu możemy wpływać na poszczególne składowe nocycypcji. Takie nowoczesne, multimodalne leczenie przeciwbólowe w okresie okołoperacyjnym jest ważnym składnikiem protokołu ERAS dzięki czemu jeszcze lepiej i szybciej pacjent wraca do sprawności po operacji.

Tapentadol jako nowoczesny lek przeciwbólowy jest jednoczesnym agonistą receptora opioidowego  $\mu$  oraz inhibitorem wychwytu zwrotnego noradrenaliny. Innowacyjnością tej pracy doktorskiej jest pierwsze badanie oceniające działanie Tapentadolu u pacjentek poddanych operacji usunięcia macicy. Oba leki przeciwbólowe, a więc Oksykodon i Tapentadol okazały się skuteczne w leczeniu bólu pooperacyjnego u pacjentek poddanych histerektomii. W drugiej dobie hospitalizacji w trzech różnych punktach czasowych Tapentadol okazał się skuteczniejszy w analgezji od Oksykodonu. Warto jednak podkreślić fakt, iż konieczność podawania dodatkowych dawek leków przeciwbólowych w okresie pooperacyjnym była wyższa w grupie Tapentadolu.

Kolejnym elementem badania były działania niepożądane. Oprócz spodziewanych działań opisanych wcześniej w charakterystyce produktu leczniczego doktorantka opisała nie wymienione wcześniej działania niepożądane, a więc pęknięcie warg (1 pacjentka), niemiły posmak w ustach (1 pacjentka), oraz uporczywą czkawkę (2 pacjentki). Wszystkie te dodatkowe działania niepożądane zostały zgłoszone do Departamentu Monitorowania Działań Niepożądanych w Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych w Warszawie. Nie odnotowano różnic w działaniach niepożądanych pomiędzy oboma analizowanymi lekami.

Doktorantka badała także wpływ obu leków na pooperacyjną saturację z powodu wpływu obu medykamentów na depresję oddechową. Badana saturacja pooperacyjna była porównywalna dla obu badanych leków. Także analiza pomiarów ciśnienia tętniczego nie wykazała różnic pomiędzy badanymi lekami.

Doktorantka zastosowała także badanie ankietowe oceniające jakość życia pacjentek. Nie wykazano różnic pomiędzy oboma lekami i pacjentki podobnie oceniały poziom szpitalnego leczenia przeciwbólowego.

W badaniu farmakodynamicznym doktorantka uzyskała umiarkowanie silną ujemną korelację liniową wartości NRS od stężenia leku. Stwierdzono także, iż konieczność stosowania dodatkowych dawek leków analgetycznych w grupie Tapentadolu była prawdopodobnie związana z niższą dawką leku. Pooperacyjne stężenie Tapentadolu po jednorazowej dawce doustnej 100mg mieściły się w zalecanych stężeniach terapeutycznych leku. W tym miejscu należy jednak podkreślić fakt konieczności zwiększenia dawki leku z powodu dużego zapotrzebowania na dodatkowe leki przeciwbólowe. W analizie farmakodynamicznej leku w podgrupie pacjentek palących papierosy stwierdzono istotne zmniejszenie wartości  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-tlast}$  oraz  $AUMC_{0-tlast}$ . Dodatkowo stwierdzono dwukrotnie szybszy klirens Tapentadolu. Innymi ważnymi czynnikami wpływającymi na farmakokinetykę Tapentadolu a mianowicie  $C_{max}$ ,  $Cl$  oraz  $AUC_{0-tlast}$  były nadwaga i otyłość, co także może mieć istotne znaczenie w planowaniu terapii przeciwbólowej tej grupy pacjentów.

Uwagi:

Ważnym ograniczeniem badania jest fakt, iż lekiem, który był stosowany przez obie grupy w dniu poprzedzającym badanie był oksykodon. Stąd też możliwe było nakładanie się pewnych działań Oksykodonu także w grupie z Tapentadolem. Doktorantka jednak wytłumaczyła to ograniczenie pracy doktorskiej spowodowane przyjętym protokołem leczenia przeciwbólowego w ośrodku, gdzie przeprowadzono badanie. Dodatkowo Tapentadol nie jest dostępny na polskim rynku w postaci pozajelitowej co ogranicza możliwość jego stosowania w „0” dobie pooperacyjnej.

Kolejnym ważnym ograniczeniem badania jest mała grupa badanych pacjentów. Należy jednak podkreślić fakt trudności wykonywania podobnych badań w oddziałach

klinicznych przy konieczności wielokrotnego pobierania krwi od pacjentek. Warto tutaj także nadmienić istotność pracy nad częścią kliniczną w ośrodku pozaakademickim, gdzie tego typu aktywność nie jest w Polsce normą. Szczególne wyrazy uznania należą się ordynatorowi i całemu zespołowi oddziału ginekologii szpitala w Pleszewie.

Wyniki ciekawie i wyczerpująco analizują różne aspekty kliniczne i farmakokinetyczne pokazując wartość kliniczną uzyskanych danych przez doktorantkę.

W publikacji znajdują się pojedyncze błędy gramatyczne i interpunkcyjne.

Podsumowanie:

Wartość merytoryczna przeprowadzonych badań oceniam bardzo wysoko. Opracowanie doktorantki jest bardzo wnikliwe, przekrojowe i nowatorskie.

Na szczególną pochwałę zasługuje połączenie pasji farmakologicznej doktorantki z analizą kliniczną na oddziale zabiegowym. Nowoczesne podejście do pracy farmaceuty nie zamyka się tylko do laboratorium czy apteki, ale także wykracza dużo dalej i coraz częściej ma istotne znaczenie kliniczne. Doświadczenie zdobyte przez doktorantkę jest cenne i mam nadzieję że zaprocentuje w przyszłości nowatorskim podejściem do pracy farmaceuty. Mam nadzieję, że uzyskane wyniki będą stanowiły bodziec do analizy skuteczności klinicznej oraz farmakologicznej tego leku w różnych populacjach chorych celem jeszcze lepszej terapii bólu pooperacyjnego.

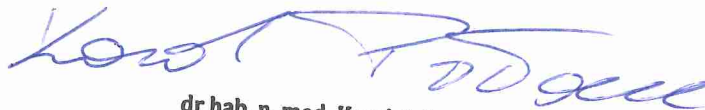
Doktorantka w doskonały sposób połączyła praktykę farmakologiczną z istotnymi elementami klinicznymi i swoimi badaniami przyczyniła się do rozwoju wiedzy na temat nowoczesnego leczenia przeciwbólowego u pacjentek poddawanych histerektomii. Praca doktorska dowodzi także sprawności i umiejętności prowadzenia badania naukowego.

Uważam, że doktorantka zrealizowała cele swojej pracy a sama dysertacja odpowiada wymogom stawianym rozprawom doktorskim i odpowiada warunkom określonym w ustawie o stopniach naukowych w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku.

Całą pracę oceniam wysoko jako ciekawą, przesiąkniętą świeżym spojrzeniem i innowacyjnym podejściem do zagadnienia ginekologii, okołooperacyjnego leczenia bólu, oraz badania farmakologicznego.

Dr hab. n. med. Karol Połom

Klinika Chirurgii Onkologicznej,  
Gdański Uniwersytet Medyczny



**dr hab. n. med. Karol Połom**  
specjalista chirurgii ogólnej  
specjalista chirurgii onkologicznej  
2315534