



UNIWERSYTET
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

Kraków, 07.01.2021

RECENZJA

rozprawy doktorskiej magister farmacji Agnieszki Borsuk – De Moor pt. „*Modelowanie populacyjne jako narzędzie optymalizacji farmakoterapii dla leków wykorzystywanych w anestezjologii i intensywnej terapii*”. Praca wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. Pawła Wiczlinga w Katedrze Biofarmacji i Farmakodynamiki Wydziału Farmaceutycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Wydział

Farmaceutyczny

Zakład

Farmacji

Spolecznej

Przedstawiona do recenzji praca zawiera wyniki opracowanych przez Panią Magister modeli populacyjnych opisujących kinetykę wybranych leków stosowanych w anestezjologii i intensywnej terapii. Co słusznie podkreśla Doktorantka i do czego będę w tej recenzji wracał, wspomniane modele stworzone zostały w oparciu o wyniki badań wykonanych z udziałem tzw. populacji specjalnych, a więc pediatrycznej oraz pacjentów krytycznie chorych. Nie ulega wątpliwości, że postawione ambitne cele udało się Autorce osiągnąć, a praca wnosi znaczące nowe obserwacje do dorobku nauki. Badania, których wyniki przedstawia recenzowana rozprawa, przeprowadzone zostały we współpracy z kilkoma bardzo dobrymi ośrodkami naukowymi i klinicznymi oraz były finansowane w ramach znaczących projektów grantowych, co w mojej opinii dodatkowo podnosi wartość pracy.

Dysertacja oparta jest na trzech pracach opublikowanych w świetnych czasopismach. Autorka poprzedza ich prezentację krótkim wstępem teoretycznym, który wprowadza czytelnika w metodykę zastosowaną w trakcie analizy danych. Uzupełnienie stanowią oświadczenia współautorów wszystkich trzech prac, jednoznacznie wskazujące na wiodącą rolę Doktorantki.

Oceniam pracę więcej niż pozytywnie, ciekawy temat, bardzo wymagająca metodyka, ambitny plan badań, który udało się zrealizować.

ul. Medyczna 9

PL 30-688 Kraków

tel. +48(12)62 05 820

fax: +48(12)62 05 519

farmacjaspoleczna
@cm-uj.krakow.pl

Dodatkowo podkreśliłam element, który w moim mniemaniu jest bardzo często niedoceniany lub nawet w sporze nauki podstawowe vs. nauki stosowane wykorzystywany jako argument przeciwko tym ostatnim, stanowiący jednak wartość dodaną, a mianowicie możliwość realnego, praktycznego zastosowania uzyskanych wyników. Używając jednego słowa, aby scharakteryzować recenzowaną pracę, można powiedzieć, że jest elegancka – naukowo (to przede wszystkim), ale także koncepcyjnie, edytorsko, językowo. Dodając do tego świetnie napisane w języku angielskim publikacje będące podstawą dysertacji uważam, że całość zasługuje na wyróżnienie. Na marginesie jedynie, jako że nie stanowi to elementu recenzji samej pracy, dodam świetny dorobek publikacyjny Autorki. 15 prac, opublikowanych w dobrych czasopismach, blisko 100 cytowań i index h na poziomie 7 na tym etapie rozwoju naukowego to wartości znaczące, co doskonale świadczy zarówno o Autorce jak i opiece naukowej oraz jednostce, z której Doktorantka się wywodzi.

Rolą recenzenta naukowego jest ocena krytyczna, muszę jednak przyznać, że mimo kilkukrotnej lektury nie znalazłem wielu elementów, które mogłyby stanowić jej podstawę. Pierwsza z poniższych list – niedociągnięcia redaktorskie – jest naprawdę krótka i służy raczej udowodnieniu, że recenzent starannie wykonał zlecone zadanie, wnikliwie czytając przesłaną dysertację i może się tym pochwalić wypunktowując drobności. Mimo szczerych chęci nie mogę zatytułować drugiej listy używając słów *niedociągnięcia* lub *błędy*, ponieważ takowych nie dostrzegłem. Niemniej jednak chcąc skorzystać z niebagatelnej wiedzy i znaczących umiejętności Doktorantki oraz gorąco licząc na dyskusję w trakcie publicznej obrony, bardzo proszę o odpowiedzi na moje pytania.

Niedociągnięcia redaktorskie, pisarskie, językowe:

1. Angielskie wersje niektóre skrótów i symboli nie zostały podane, co jest pewną niekonsekwencją (np. VPC – *ang. visual predictive check*).
2. Strona 8, Streszczenie: „...różnic międzysobniczych w farmakokinetyce i farmakodynamice leków” to wyrażenie nieco niefortunne. Różnice międzysobnicze mają swoje odzwierciedlenie w kinetyce leków, która jednak co do zasady pozostaje taka sama. Rozumiem, że zapis ten wynika z

konieczności lakonicznego opisu zakresu prac, jak to w streszczeniu, ponieważ na kolejnych stronach (np. Strona 15, Wstęp) użyte sformułowania oddają kolejność występowania zjawisk (różnice międzyosobnicze na poziomie biologicznym → implikują zmienność procesów kinetycznych → co wpływa na różne wartości parametrów PK i efektu działania leków).

3. Strona 8, Streszczenie oraz Strona 37, Publikacja nr 1: „...po raz pierwszy w literaturze wyznaczono stałą...”. Niefortunne wyrażenie, literatura nie służy do wyznaczania, a raczej do ogłaszania wcześniej wyznaczonych parametrów.
4. Strona 8, Streszczenie: „...tygocykliny podawanej w zwiększonej dawce...”. Dalsza lektura pomaga zrozumieć, że chodzi o dawkę zwiększoną w stosunku do sugerowanej w wytycznych, jednak w streszczeniu brakuje kontekstu i nie wiadomo, do czego to zwiększenie się odnosi.
5. Strona 18, Model statystyczny: „...skuteczność terapii jest zależna od [...] pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu...”. To zrozumiały skrót myślowy, jednak skuteczność nie zależy od AUC, choć można powiedzieć, że istnieje zależność między skutecznością, a parametrem, jakim jest AUC.
6. Strona 29, Populacja pediatryczna: „...enzymy metabolizujące większość leków są jeszcze w pełni niedojrzałe...”. To niefortunne określenie, nie mamy narzędzi umożliwiających ocenę pełni niedojrzałości, możemy natomiast określić stopień dojrzałości, stąd lepszym sformułowaniem byłoby: „...enzymy metabolizujące większość leków nie są jeszcze w pełni dojrzałe...”.
7. Strona 36, Wyniki, Publikacja nr 1: „...część zmienności...”, literówka, powinno być „część zmienności”.

Nieco na marginesie tej części dodam, że bardzo podoba mi się używanie przez Doktorantkę słów takich jak *informatywny*, *maturacja* czy *predykcja*. Są to słowa, których zastosowanie w pracach pisanych w języku polskim skutkuje niekiedy odsądzeniem od czci i dobrego imienia, podczas kiedy są to wspaniałe wyrażenia, ujęte w Słowniku Języka Polskiego.

Zapytania merytoryczne:

1. Objętość dystrybucji – w dysertacji pojawiają się stosowane zamiennie wyrażenia „objętość dystrybucji” oraz „objętość dystrybucji kompartmentu centralnego (czy też obwodowego)”. Przykładowo na stronie 17 w podrozdziale 1.1. Model strukturalny pisze Pani: „Każdy z kompartmentów ma określoną objętość dystrybucji...”. Kompartament, jako byt wirtualny, niemający

– w przypadku klasycznych modeli farmakokinetycznych – odbicia w fizjologii człowieka, a stworzony w celu scharakteryzowania kinetyki podanego leku nie ulega dystrybucji. Ma swoją teoretyczną objętość, która go do pewnego stopnia charakteryzuje, ale dystrybucji ulega lek (ksenobietyk), dla którego możemy mówić o objętości dystrybucji. Chciałbym poznać zdanie Pani Magister na ten temat.

2. Strona 9, Streszczenie – napisała Pani Magister, że „*Symulacje oparte na stworzonych modelach [...] stanowią alternatywę dla [...] empirycznego doboru dawki*”. Rozumiem intencje i zgadzam się z tym stwierdzeniem, istnieje multum materiałów naukowych opisujących przykłady takich działań i potwierdzających możliwości populacyjnych modeli farmakokinetycznych w zakresie optymalizacji dawkowania. Co przykuło moją uwagę to słowo ‘*empiryczne*’ uważam bowiem, że modele stworzone przez Panią są również empiryczne w swoim charakterze, nie oddają bowiem mechanizmów biologicznych zachodzących w organizmie borykającym się z podanym ksenobietykiem. Nie oznacza to, że nie dostrzegam różnic między standardowym, opartym o doświadczenie farmakoterapeuty/lekarza doбором dawki i tym opartym na działaniu populacyjnego modelu farmakokinetycznego, różnice są oczywiste, niemniej jednak oba podejścia są *sensu stricte* empiryczne. Bardzo proszę o komentarz i rozmowę na ten temat.
3. Opisując model kowariancji w – świetnym skądinąd – wstępie teoretycznym napisała Pani Magister: „*Związek ten {między kowariantami, a danym parametrem} powinien mieć sens biologiczny*”. Jak silny w opinii Pani Magister musi być ten związek albo mówiąc inaczej, w jakim zakresie powinnośc ta ma być spełniona i jak ją testować? Innymi słowy, czy dopuszcza Pani możliwość testowania i użycia kowarianty, która na pierwszy rzut oka nie ma sensu biologicznego, a jednak wyniki zastosowanych testów wskazują na silny związek z określonym parametrem?
4. A) Jednym z zagadnień, które Doktorantka podjęła w pracy jest następująca z wiekiem modyfikacja wybranych parametrów fizjologicznych i anatomicznych i wpływ tych procesów na kinetykę podanych leków. W kilku miejscach użyte zostały wyrażenia, sugerujące granicę wiekową następujących w organizmie zmian np. Strona 28: „*od urodzenia do 18 roku życia*”, Strona 36: „*do osiągnięcia pełnoletności*”. Pełnoletność to pojęcie prawno-kulturowe, jest różnie definiowane w prawie i traktowane w kulturze, ale na pewno nie ma ścisłego odzwierciedlenia w farmakokinetyce. Bardzo proszę o komentarz i krótką dyskusję w trakcie obrony.

B) Na Stronie 40 Doktorantka przedstawia empiryczny model opisujący związaną z wiekiem zmianę klirensu leku. Proszę o pomoc w zrozumieniu tej części. O ile rozumiem model ten nie uwzględnia mechanizmu tej zmiany np. ilość białek enzymatycznych w organach metabolizujących są równocenne w stosunku do zastępowania w trakcie rozwoju organizmu niektórych cytochromów innymi (np. 3A7 → 3A4), które spełniają podobne funkcje detoksykacyjne.

5. W stworzonych modelach uwzględniła Pani analizę wpływu „rozmiaru ciała” (m.in. Strona 29, Strona 36, Strona 37) na wartości wybranych parametrów farmakokinetycznych. Czy celowo użyto zamiennie pojęcia rozmiar ciała i masa ciała (parametr WT)? Jak inaczej opisuje się w modelach rozmiar ciała (ang. *body size*), czy może do tego służyć powierzchnia ciała (ang. BSA – *body surface area*)?
6. Strona 31, do tekstu wkradła się drobna nieścisłość. Dwie (lub więcej) podane jednocześnie substancje nie muszą być metabolizowane przez dany enzym, aby wpływać na jego aktywność. Jeśli oba są przez ten enzym metabolizowane mogą konkurować o miejsce wiążące, doprowadzając do sytuacji wysycenia.
7. Decyzją Doktorantki było wyłączenie z analizy punktów stężeń z wartościami poniżej granicy oznaczenia ilościowego (ang. *LOQ – limit of quantification*). Uważam, że to bardzo dobra decyzja. Drugim elementem przygotowania danych do analizy była identyfikacja i wyłączenie danych odstających (ang. *outliers*). Jest to zagadnienie nieustannie dyskutowane, dla którego najprawdopodobniej nigdy nie będziemy w stanie znaleźć jedynie słusznej ścieżki postępowania. Będąc zwolennikiem włączania do analizy wszystkich, za wyjątkiem tych, dla których udowodnić możemy błąd metodyczny, obserwacji, pięknie się z Panią Magister różnię. Akceptując jednak rozwiązanie zaproponowane w pracy bardzo proszę o krótką dyskusję kilku elementów tej części metodyki: 1) dlaczego, usuwając obserwacje odstające w dwóch badaniach, użyła Pani różnych wartości granicznych CWRES (ang. *conditional weighted residuals*) jak opisano na Stronie 39, czy też na Stronie 54); 2) czy wszystkie usunięte obserwacje pochodziły od tych samych pacjentów, czy też były to pojedyncze punkty stężeń zmierzone dla różnych osób; innymi słowy czy usuwając poszczególne punkty usunięto również z analizy wszystkie dane dla niektórych pacjentów; 3) czy w Pracy 1 dane usunięte z analizy pochodziły z pobrania zewnątrzoponowego (epidural) czy też dożylnego (IV), nie wynika to jasno z wykresu (Figure 2).

8. W Pracy 1 założono, że biodostępność (ang. *bioavailability*) sufentanylu po podaniu zewnątrzoponowym wynosi 100%. Czy założenie to może zostać podparte dostępnymi w publikacjach naukowych obserwacjami oraz czy zostało w sposób systematyczny przetestowane pod kątem wpływu na wyniki modelu? Moje pytanie wynika z faktu, że stwierdzona szybsza eliminacja po podaniu zewnątrzoponowym może sugerować, że biodostępność nie jest kompletna. Bardzo proszę o krótką dyskusję.
9. Bardzo proszę o bazującą na Pani doświadczeniu naukowym i rozmowach z praktykami opinię na temat wartości poznawczej i w zakresie praktycznego wykorzystania przy łóżku chorego parametru, jakim jest biologiczny okres półtrwania.

Powyższe uwagi w żadnym stopniu nie zmieniają faktu, że przedstawiona dysertacja spełnia warunki określone w art. 13, ust. 1 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym, ponieważ przedstawia oryginalne rozwiązanie postawionego problemu naukowego, a Autorka wykazała się umiejętnością prowadzenia pracy naukowej. W związku z tym wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Składam jednocześnie wniosek o wyróżnienie recenzowanej pracy doktorskiej, co dokumentuję na osobnym druku.

dr hab. Sebastian Polak, prof. UJ

Sebastian Polak

Pieczętka jednostki organizacyjnej recenzenta

SEBASTIAN POŁAK

Imię i nazwisko recenzenta

dr hab. prof. UJ

Tytuł/stopień naukowy/stanowisko recenzenta

Imię i nazwisko

doktoranta:

AGNIESKA BORSUK - DE MAOR

Tytuł pracy doktorskiej:

Modelowanie populacyjne jako narzędzie
optymalizacji farmakoterapii dla leków
wykorzystywanych w onkologii i intensywnej
terapii.

WNIOSEK O WYRÓŻNIENIE PRACY DOKTORSKIEJ

Niniejszy zwracam się z wnioskiem do Rady Nauk Farmaceutycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o wyróżnienie przedmiotowej rozprawy doktorskiej.

Uzasadnienie:

W załączeniu.



UNIwersYTET
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

Kraków, 07.01.2021

WNIOSEK O WYRÓŻNIENIE

rozprawy doktorskiej magister farmacji Agnieszki Borsuk – De Moor pt. *„Modelowanie populacyjne jako narzędzie optymalizacji farmakoterapii dla leków wykorzystywanych w anestezjologii i intensywnej terapii”*. Praca wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. Pawła Wiczlinga w Katedrze Biofarmacji i Farmakodynamiki Wydziału Farmaceutycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Metodyka zastosowana przez Panią Magister Agnieszkę Borsuk – De Moor wymagała nabycia znaczącej wiedzy i umiejętności z zakresu statystyki i modelowania matematycznego. W połączeniu z wiedzą farmaceutyczną pozwoliło to na przygotowanie pracy o charakterze interdyscyplinarnym. Dodatkowym elementem wyróżniającym pracę jest możliwość zastosowania uzyskanych wyników w praktyce, przy łóżku chorego. Jest to wyjątkowo ważne między innymi ze względu na charakter modelowanych populacji – dzieci oraz osób krytycznie chorych. Dodatkowo podkreślam, że dysertacja oparta jest na trzech opublikowanych w światnych czasopismach pracach z wiodącą rolą Doktorantki.

dr hab. Sebastian Polak, prof. UJ

Wydział

Farmaceutyczny

Zakład

Farmacji

Spolecznej

ul. Medyczna 9

PL 30-688 Kraków

tel. +48(12)62 05 820

fax: +48(12)62 05 519

farmacjaspoleczna
@cm-uj.krakow.pl