

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr farmacji Agnieszki Katarzyny Borsuk - De Moor pt.: „Modelowanie populacyjne jako narzędzie optymalizacji farmakoterapii dla leków wykorzystywanych w anestezjologii i intensywnej terapii”

*Recenzję opracowano w nawiązaniu do treści
uchwały Rady Nauk Farmaceutycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
z dnia 08 grudnia 2020*

W prezentowanej dysertacji analizie poddano problem optymalizacji farmakoterapii w odniesieniu do leków wykorzystywanych w anestezjologii i intensywnej terapii, z wykorzystaniem metod modelowania populacyjnego. Podstawę rozprawy doktorskiej stanowi ciąg trzech powiązanych ze sobą tematycznie publikacji naukowych.

Optymalizacja farmakoterapii od lat jest niezwykle dynamicznym obszarem badań. Właściwie zoptymalizowany proces farmakoterapii jest gwarantem sukcesu lekarza klinicysty. Stąd wszelkie narzędzia służące zwiększeniu jej skuteczności znajdują się w bezpośrednim kręgu zainteresowań zarówno pacjenta jak i lekarza prowadzącego, farmaceuty oraz całego personelu medycznego. Liczne badania oraz postęp w optymalizacji farmakoterapii związane są z postępowaniem w innych dziedzinach nauki. Optymalizację procesu terapii od dziesiątek lat wspierają nowoczesne rozwiązania po stronie analizy numerycznej, algorytmiki, ale także rozwiązania informatyczne i programistyczne.

Zależność pomiędzy dawką leku, jego stężeniem w organizmie oraz oczekiwanym efektem już od dawna potrafimy wyrażać w formie równań, wyrażeń arytmetycznych oraz konkretnych parametrów farmakokinetycznych czy farmakodynamicznych. Nadal nie potrafimy jednak rozwiązać wszystkich problemów związanych z optymalizacją

farmakoterapii. Z jednej strony postęp w dziedzinie bioanalitiky stawia nowe pytania dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki czy zależności PK/PD. Z drugiej strony, nasza wiedza na temat mechanizmów działania leków oraz etiopatogenezy chorób zmienia się często z roku na rok. Świadome wiązanie danych z tak szerokich obszarów w systemy analizy farmakometrycznej jest możliwe jedynie przy zastosowaniu najnowocześniejszych metod analizy danych. Jedną z nich jest modelowanie populacyjne. W ciągu ostatnich dwudziestu lat (2000-2020) liczba publikacji zawierających słowo kluczowe „*population pharmacokinetics*” indeksowanych przez PubMed wzrosła 10-krotnie. Ponieważ modelowanie populacyjne wiąże w sobie zarówno model farmakokinetyczny czy farmakodynamiczny ze statystycznym, pozwala sięgnąć znacznie dalej niż metody klasyczne pozbawione komponenty statystycznej. Takie postępowanie jest szczególnie przydatne w sytuacjach, w których liczba danych/pomiarów pozyskanych od pacjenta jest niewielka lub wyrwykowa. Metody analizy populacyjnej pozwalają również włączyć w proces analizy danych kowarianty. Umożliwia ocenę ich potencjalnego wpływu na obliczane parametry. Jest to więc narzędzie pozwalające na precyzyjną analizę procesu farmakoterapii w populacjach pacjentów, którzy nie reprezentują zwartej jednorodnej grupy. W takich populacjach zmienność i wpływ na wynik wielu różnych czynników często wręcz uniemożliwia klasyczne podejście do analizy danych.

Biorąc pod uwagę powyższe, wybór tematyki rozprawy doktorskiej obejmującej modelowanie populacyjne jako narzędzie optymalizacji farmakoterapii dla leków wykorzystywanych w anestezjologii i intensywnej terapii uważam za uzasadniony. Podjęte przez Doktorantkę zadania badawcze są aktualne i podążają za najnowszymi trendami w zakresie optymalizacji farmakoterapii.

Oceniana praca ma 104 strony, w tym kompletny tekst trzech publikacji które stanowiły podstawę dysertacji. W dysertacji można wyróżnić stronę tytułową, listę źródeł finansowania, listę ośrodków z którymi podejmowano współpracę, spis treści, wykaz najważniejszych skrótów i symboli, streszczenie w języku polskim oraz angielskim, listę publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej, listę innych publikacji, wstęp, cele pracy, wyniki, wnioski, bibliografię i oświadczenia współautorów publikacji stanowiących podstawę dysertacji.

Spis treści zawiera wszystkie niezbędne informacje i pozwala na odnalezienie wszystkich elementów rozprawy. Wykaz skrótów i symboli obejmuje jedynie najważniejsze skróty i symbole jednak spełnia swoją rolę. Pozostałe skróty Autorka objaśnia przy pierwszym zastosowaniu w tekście. Rozdział zawierający streszczenia w języku polskim oraz angielskim,

w syntetyczny sposób odzwierciedla treść rozprawy. Streszczenie w języku angielskim stanowi wierne tłumaczenie tekstu polskiego. Lista publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej zawiera trzy publikacje reprezentujące powiązany ze sobą ciąg tematyczny. Przydatną informacją w tym elemencie dysertacji byłaby informacja o wartości współczynnika IF dla określonego czasopisma z odpowiedniego roku oraz liczba punktów MNiSW z obowiązującego obecnie wykazu czasopism punktowanych. Zdecydowanie podkreślenia wymaga fakt, że Doktorantka tylko w tych trzech pracach zdobyła 380 punktów (zgodnie z wykazem MNiSW z dnia 31 lipca 2019) oraz osiągnęła sumaryczny $IF > 12$. We wszystkich trzech publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem, autorem korespondencyjnym prac jest promotor dysertacji. Udział Doktorantki w przedstawionych publikacjach zdefiniowano w sposób opisowy, w dołączonych do dysertacji „*Oświadczeniach współautorów*”. Polegał on na opracowaniu ogólnej koncepcji prac, analizie danych, opracowaniu i interpretacji wyników, ich dyskusji oraz przygotowaniu manuskryptów. Zakres zadeklarowanych prac jest wystarczająco szeroki, aby uznać wiodącą rolę Pani mgr farmacji Agnieszki Borsuk - De Moor w opublikowanych pracach.

Dołączona „*Lista pozostałych publikacji*” wskazuje jednoznacznie na pokaźny dorobek naukowy Autorki dysertacji. We wszystkich publikacjach wymienionych w tej części Pani mgr farmacji Agnieszka Borsuk jest współautorem. Przy czym w jednej z prac opublikowanej w renomowanym *Journal of Chromatography A*, wymieniona jest jako drugi z autorów.

Wstęp rozprawy ilustrują dwie ryciny oraz 17 równań. W pracy nie zamieszczono spisu rycin obecnych w maszynopisie, jednak w tym wypadku nie wydaje się to konieczne. Złożoność metodyki stosowanej w rozprawie powinna skłaniać Autorkę do znacznie szerszego stosowania takich form wyrazu jak rysunek, schemat czy tabela. Szczególnie odczuwalny jest brak schematów, nie umniejsza to jednak wartości tego fragmentu rozprawy.

Wstęp stanowi doskonałe kompendium wiedzy wprowadzające w złożoność stosowanych przez Doktorantkę narzędzi analizy danych. Autorka krok po kroku wprowadza w złożony świat analizy populacyjnej. Drobne potknięcia językowe np.: „*absorpcja*” zamiast wchłanianie (str. 30); „*...dla bolusa dożylnego...*” (str. 17), powinno brzmieć: dla szybkiej iniekcji (lub wstrzyknięcia) dożylnego; czy „*...maturacji organów*” (str. 30), powinno brzmieć: dojrzewania organów; czy „*... ze względu na wygodę w prowadzeniu terapii...*” (str. 27), powinno brzmieć: ze względu na usprawnienie prowadzonej terapii; czy „*... zmiany w masie*

ciała u dzieci...” (str. 28), powinno brzmieć: zmiany masy ciała u dzieci, nie umniejszają wartości rozprawy.

Na uwagę zasługują liczne odniesienia do praktyki klinicznej i podniesienie kwestii takich jak ocena klinicznej istotności efektu czy predykcyjność opracowanego modelu. Świadczy to o dojrzałym spojrzeniu Autorki na zagadnienia związane z interpretacją generowanych wyników. Jest to szczególnie cenne w sytuacji, w której od lat w środowisku naukowym dyskutowana jest kwestia „polowania” na *p-value*, tzw. „*p-value hunting*”. *p-value hunting* w efekcie prowadzi do generowania prac naukowych wnoszących w rzeczywistą analizę problemu wkład o co najmniej dyskusyjnej wartości, zarówno naukowej jak i praktycznej. Dlatego szczególnie cenne jest to, że Doktorantka rozumie różnicę pomiędzy określeniami takimi jak statystycznie istotne oraz „*biologically significant*” czy „*clinically meaningful*”.

Cele rozprawy zdefiniowano poprzez określenie celu ogólnego oraz trzech celów szczegółowych. W tym fragmencie rozprawy zdanie „*Zadaniem opracowywanych modeli ... zmiennych charakteryzujących pacjenta.*” wydaje się zbędne. Cele są bezpośrednio związane z tematyką i zakresem trzech prac oryginalnych stanowiących podstawę dysertacji. Są prawidłowo sformułowane i w prawidłowym zakresie opisują problematykę, której poświęcona jest rozprawa.

Rozprawa napisana jest przejrzysto, rzeczowo z użyciem fachowego języka z dbałością o szczegóły i styl. Poruszane w rozprawie zagadnienia zostały poparte prawidłowo dobranym piśmiennictwem i korespondują we właściwy sposób z tematem dysertacji oraz postawionymi celami. Świadczy to, o bardzo dobrym przygotowaniu merytorycznym Doktorantki do prowadzonych badań. Na uwagę zasługuje dojrzały styl jakim posługuje się Autorka rozprawy. W maszynopisie dysertacji Doktorantka powołuje się na 54 wybrane pozycje bibliograficzne. Sumaryczna liczba źródeł przytoczonych w trzech publikacjach stanowiących podstawę dysertacji wynosi 85.

W pracy zrezygnowano z sumarycznego opisu stosowanych metod. Stanowią one treść włączonych do rozprawy trzech publikacji oryginalnych.

Każdą z prezentowanych publikacji poprzedza krótka sekcja skupiająca się na wynikach prowadzonych badań.

Rozdział „*Wyniki Publikacja nr 1*” poza treścią samej publikacji wchodzącej w skład rozdziału zawiera fragmenty, które nie opisują wyłącznie wyników lecz mogłyby również stanowić element wstępu oraz materiałów i metod np. fragment: „*Sufentanyl jest opioidowym*

lekiem przeciwbólowym” i kolejne 6 linii tekstu to element wstępu nie wyników. Podobnie fragment „... *do analizy wykorzystane zostały opublikowane wcześniej ...*” i kolejne 5 linii tekstu reprezentują opis typowy dla sekcji materiały i metody. Niektóre fragmenty stanowią zaś wnioski np. akapit rozpoczynający się od „*Powolna absorpcja systemowa...*” (str. 37). Tekst rozdziału (str. 36-37) należałoby uporządkować i przeorganizować, wydzielić odpowiednie sekcje lub doprecyzować funkcję tego fragmentu tekstu w dysertacji. Podsumowując, rozdział pozawala na weryfikację wyników które w bardzo detaliczny sposób omówiono na dalszych stronach w treści dołączonej publikacji.

Podrozdział „*Publikacja nr 2*” oraz „*Publikacja nr 3*” rozpoczynają teksty maszynopisu (str.: 51-52 oraz 72-73), które również stanowią sumę elementów wstępu, materiałów i metod oraz wyników i wniosków. Podsumowując, oba rozdziały pozwalają na weryfikację wyników które w detaliczny sposób omówiono na dalszych stronach, w treści dołączonych publikacji.

We wszystkich trzech wypadkach podrozdziały rozpoczyna tekst który w obecnej formie powinien być doprecyzowany jako podsumowanie. Nie zmienia to jednak faktu, że dołączone publikacje zawierają wszystkie typowe dla prac oryginalnych elementy. Publikacje przygotowano w sposób syntetyczny i uporządkowany, są bogato ilustrowane co ułatwia zrozumienie i weryfikację zakresu prowadzonych badań i wykonanych obliczeń. Zakres prowadzonych analiz wymagał od Doktorantki opanowania zaawansowanych metod, trudnego warsztatu badawczego oraz dużego zaangażowania w jego ustrukturyzowanie i ewaluację.

Konkluzje z prowadzonych prac sformułowano w dwustronicowych podrozdziałach w języku polskim poprzedzających każdą z prac stanowiących podstawę rozprawy, dołączonych publikacjach oraz w podrozdziale „*Wnioski*” (str. 87). W tych fragmentach dysertacji Doktorantka odniosła się do wymienionych wcześniej celów szczegółowych oraz podsumowała uzyskane wyniki. Bardzo cenne z klinicznego punktu widzenia są tu zarówno uzyskane wyniki jak i hipotezy które można było dzięki nim postawić.

Mimo drobnych niedociągnięć natury porządkowej, w tekście całej pracy widoczne jest ogromne zaangażowanie Doktorantki w tworzenie wszystkich elementów dysertacji. Opisane w rozprawie badania reprezentują logiczny ciąg prac ilustrujący sposób aplikacji złożonych metod analizy danych. Metody te, zastosowano w odniesieniu do rozstrzygnięcia praktycznych problemów codziennej praktyki klinicznej. Skutkiem przeprowadzonych badań jest zmiana spojrzenia na dyspozycję sufentanylu ale również optymalizacja antybiotykoterapii

prowadzonej z wykorzystaniem tygecykliny czy kaspofunginy. Pod tym względem zaprezentowane wyniki prac prowadzonych przez Doktorantkę odzwierciedlają oczekiwania środowiska naukowego lecz także bieżące potrzeby lekarzy klinicystów.

W rozdziale „Piśmiennictwo”, Doktorantka przywołała odpowiednio dobraną bibliografię, zadbała również o przywołanie jej z użyciem jednolitego stylu. Dostępne źródła zostały przeanalizowane w sposób skrupulatny, dojrzały i wielokierunkowy. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, swobodnego posługiwania się przez Doktorantkę zarówno publikacjami naukowymi jak i wytycznymi agencji rejestracyjnych.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska, jest nowoczesnym ciekawym zestawieniem prac naukowych, w których wspólnym mianownikiem były złożone metody analizy populacyjnej zmierzające do optymalizacji farmakoterapii. Tekst maszynopisu inspirowe, skłania również do postawienia kilku pytań Autorce dysertacji:

Pytanie 1. Efekt *flip-flop* polega na tym, że proces wchłaniania może nakładać się na proces dystrybucji, procesy redystrybucyjne oraz proces eliminacji. Tym samym może wpływać na wartość stałej szybkości eliminacji leku. Czy to, że lek jednocześnie deponuje się w tkankach bogatych w tłuszcze może mieć wpływ na zmienność tego zjawiska? W niektórych przypadkach stwierdzano wpływ kinetyki *flip-flop* na k_{el} w niektórych wpływ ten nie był istotny. Czy tkanki bogate w tłuszcze mogą stanowić kompartment, który będzie niejako wspomagał zjawisko przedłużonego wchłaniania leku i w ten sposób „wzmocniał” efekt *flip-flop*? Czy tkanki bogate w tłuszcze mogą być istotnym elementem zmienności kinetyki *flip-flop* sufentanylu podawanego zewnątrzoponowo?

Pytanie 2. Wyznaczenie wartości zmienności wewnątrzosobniczej w prawidłowy sposób wymaga spełnienia pewnych warunków. Jakie czynniki Pani zdaniem mogą wpłynąć czy nawet zafałszować obraz zmienności wewnątrzosobniczej u pacjentów (w szczególności fałszywie niska wartość zmienności międzypersonicznej)?

Pytanie 3. Istotnym elementem prowadzonych badań były analizy stężeń w próbkach pacjentów. Na jakie problemy należy Pani zdaniem zwracać szczególną uwagę na etapie przygotowywania próbki do analizy HPLC/UPLC w szczególności zawierających leki skrajnie lipofilne?

Pytanie 4. Wnioski postawione na stronie 73 w istocie zgodne są z obserwacjami przytoczonymi w *Scientific Discussion* udostępnianym przez EMA dla kaspofunginy (Cancidas) „(...) *only a small fraction of the caspofungin taken up into tissues returns to plasma as parent compound. This suggests that the free caspofungin concentrations in plasma and tissue essentially never reach distribution equilibrium and that the elimination occurs in the absence of distribution equilibrium.*” Czy Pani zdaniem to, że kaspofungina nigdy nie osiąga równowagi w fazie dystrybucji może stanowić bezpośrednią przyczynę dryftu wartości klirensu? Czy podobnie jak w przypadku worykonazolu przyczyną takiego stanu rzeczy może być autoindukcja metaboliczna?

Podsumowując stwierdzam, iż przedłożona do oceny rozprawa doktorska mgr farmacji Agnieszki Katarzyny Borsuk - De Moor spełnia wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora nauk. Wyniki przedstawionych badań zostały opublikowane w renomowanych czasopismach i stanowią podsumowanie nowatorskich osiągnięć Doktorantki. Postawione przez Doktorantkę cele badawcze zostały osiągnięte, a wyniki przeprowadzonych badań poddano detalicznej weryfikacji. Zakres badań zrealizowanych przez Doktorantkę, ma duże znaczenie praktyczne, poznawcze oraz wysoki potencjał aplikacyjny związany z praktyką kliniczną. Maszynopis pracy został przygotowany z dbałością o szczegóły. Oceniana praca napisana jest przejrzysto, z zastosowaniem fachowej terminologii. Doktorantka wykazała się umiejętnością korzystania z literatury fachowej oraz opanowaniem złożonych metod analizy populacyjnej.

Przytoczone wyżej uwagi, głównie natury porządkującej lub redakcyjnej, nie umniejszają wartości merytorycznej recenzowanej rozprawy. Dlatego uważam, że przedłożona do recenzji rozprawa doktorska, **magister farmacji Agnieszki Katarzyny Borsuk - De Moor pt.: „Modelowanie populacyjne jako narzędzie optymalizacji farmakoterapii dla leków wykorzystywanych w anestezjologii i intensywnej terapii”** w pełni odpowiada warunkom określonym w:

-
- Artykule 13 ustęp 1, Ustawy o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 r. (Dz. U. Nr 65, poz. 595 z późn. zm.),
 - Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 3 października 2014 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora (Dz. U. poz. 1383),
 - Ustawie z dnia 3 lipca 2018 (art. 179) Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. u. z 30 sierpnia 2018 poz. 1669).

Biorąc powyższe pod uwagę, przedkładam Radzie Nauk Farmaceutycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie magister farmacji Agnieszki Katarzyny Borsuk - De Moor do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Przedkładam również Radzie Nauk Farmaceutycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o wyróżnienie wymienionej wyżej dysertacji.



prof. dr hab. Tomasz Grabowski

Polpharma Biologics SA

Przebieg jednostki organizacyjnej recenzenta

Imię i nazwisko recenzenta

Imię i nazwisko recenzenta

Profil dr hab.

Tytuł/stopień naukowy/stanowisko recenzenta

Imię i nazwisko doktoranta: Katarzyna Borsuk – De Moor

Tytuł pracy doktorskiej:

Modelowanie populacyjne jako narzędzie optymalizacji farmakoterapii dla leków wykorzystywanych w anestezjologii 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:

Przedstawiona rozprawa ma ogromny potencjał aplikacyjny. Jakość naukowa i pierwiastek nowości jaki niesie ze sobą treść rozprawy, jest niepodważalny i znaczący dla rozwoju dyscypliny. Rozprawa pod względem celowości, doboru metod, zakresu przeprowadzonej analizy oraz poziomu merytorycznego dyskusji stanowi wzór godny naśladowania. Powyższe potwierdza opublikowanie treści wchodzących w skład rozprawy w renomowanych czasopismach naukowych.

