UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE

WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY

KATEDRA I ZAKŁAD FARMACJI STOSOWANEJ I SPOŁECZNEJ

Chair and Department of Applied and Social Pharmacy

20-093 LUBLIN, ul. W. Chodźki 1, tel/fax 81-448-70-40, e-mail: farm.stos@umlub.pl

Lublin, 03.09.2022

Prof. dr hab. Ewa Poleszak

Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej i Społecznej

Wydział Farmaceutyczny

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Przejczowskiej-Pomierny, pt.: Ocena wpływu sepsy na farmakokinetykę wybranych leków o różnych współczynnikach ekstrakcji wątrobowej u myszy, wykonanej w Zakładzie Farmakokinetyki i Farmacji Fizycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Zgodnie z aktualnie obowiązującą definicją, sepsa jest to zagrażająca życiu dysfunkcja narządu spowodowana rozregulowaną odpowiedzią gospodarza na infekcję. Nierozpoznana i nieleczona sepsa prowadzi do rozwoju wstrząsu septycznego i śmieci. Za najczęstszą przyczynę sepsy uważa się zakażenia przewodu pokarmowego przebiegające z biegunką oraz zakażenia dróg oddechowych. Leczenie sepsy nadal jest poważnym wyzwaniem, a priorytetem jest utrzymywanie stabilizacji krążeniowej, kontrolowanie infekcji, utrzymanie wydolności oddechowej oraz wspomaganie funkcji narządów. Zasadniczym problemem terapii są znaczne różnice międzyosobnicze w farmakokinetyce stosowanych leków, jak również zbyt mała ilość badań dotycząca wpływu sepsy na farmakokinetykę podawanych leków. W związku z powyższym ocena wpływu sepsy na farmakokinetykę leków wydaje się być bardzo cennym kierunkiem badań. W ten nurt wpisuje się praca Pani Katarzyny Przejczowskiej-Pomierny, której celem było określenie wpływu zaawansowanej i niewyrównanej sepsy na farmakokinetykę dwóch modelowych leków: ibuprofenu (o niskim współczynniku ekstrakcji wątrobowej) oraz werapamilu (o wysokim współczynniku ekstrakcji wątrobowej). Ponadto, na podstawie uzyskanych badań, autorka podjęła próbę symulacji stężeń badanych leków we krwi i narządach ludzi zdrowych oraz chorych z sepsą.

Nie będę przytaczać postawionych przez Autorkę szczegółowych celów, pragnę jednak podkreślić że są one nowatorskie, interdyscyplinarne i mają istotne znaczenie kliniczne.

Oceniana praca posiada typowy układ edytorski: zawiera 193 strony komputerowo opracowanego tekstu łącznie z 42 tabelami i 46 rycinami, streszczeniem w języku polskim i angielskim, spisem piśmiennictwa. Wykorzystane przez doktorantkę obszerne piśmiennictwo (244 pozycje) obejmuje zarówno prace oryginalne, przeglądowe, jak i monografie. Zakres wykorzystanego piśmiennictwa świadczy o rzetelnym przygotowaniu Doktorantki do podjętego tematu badawczego. Oryginalne prace doświadczalne, na które doktorantka powołuje się w rozprawie opublikowane były w fachowych czasopismach obcojęzycznych, co świadczy o znaczeniu i aktualności wykonywanych przez Doktorantkę badań.

Praca składa się z 5 głównych rozdziałów zawierających liczne podrozdziały, a zwłaszcza rozbudowane, opracowane ze szczególną starannością są rozdziały metodyka i wyniki. Całość pracy zakończona jest 3 obszernymi wnioskami oraz ich podsumowaniem.

Praca rozpoczyna się wykazem osiągnięć (publikacji i doniesień zjazdowych) powstałych w wyniku realizacji celu badawczego, tj. 1 publikacji o zasięgu międzynarodowym o współczynniku wpływu IF = 2,183 oraz 4 doniesień zjazdowych, co wg mnie zasługuje na podkreślenie.
Wstęp znakomicie wprowadza w temat pracy i sam w sobie może stanowić kompendium dotyczące obecnego stanu wiedzy. W rozdziale tym Doktorantka szczegółowo opisuje patofizjologię sepsy oraz farmakokinetykę leków w sepsie. Przedstawia też dokładną charakterystykę modelowych leków, tj. ibuprofenu i werapamilu. Przedstawione zagadnienia uszeregowane są logicznie i mają przemyślaną formę, co stanowi doskonałe wprowadzenie do dalszej części rozprawy.
Metodyka badań zawiera charakterystykę zwierząt laboratoryjnych, leków i odczynników oraz szczegółowy opis metod badań. Tak klarownie napisany rozdział pozwolił na dokładne śledzenie kolejnych etapów badań i uzyskiwane postępy. Wszystkie procedury eksperymentalne wykonywane na zwierzętach uzyskały pozytywną opinię Lokalnej Komisji Etycznej ds. Doświadczeń na zwierzętach (podano nr odpowiedniej uchwały). Niestety w charakterystyce użytych zwierząt brak mi określenia ich płci, co wydaje się mieć znaczenie w przypadku badań farmakokinetycznych. Brak też podanego wieku myszy (nie ma bezpośredniej korelacji wiek – waga), brak typu i wymiarów klatek, liczby zwierząt w klatce.,. W pracy podano też bardzo rozbieżną ilość zwierząt w grupie, spotkałam np. 6-10, 4-5, 3-5. Skąd ta rozpiętość w liczebności? Jeśli wyniki uzyskane od niektórych zwierząt nie były brane pod uwagę w trakcie analizy statystycznej, to jakie były kryteria wyłączenia tych zwierząt?
Otrzymane dane eksperymentalne Doktorantka zebrała w rozdziale Wyniki i poddała właściwej analizie statystycznej, a następnie w odpowiedni sposób je zinterpretowała. W tym miejscu nasuwa mi się pytanie, w jakim celu przeprowadzono zarówno analizę farmakokinetyki bezmodelowej oraz analizę zależną od modelu dla stężeń badanych związków w osoczu i dlaczego wyniki analizy bezmodelowej praktyczne nie zostały uwzględnione w dyskusji oraz wnioskach.

Dyskusja jest bardzo dobrze poprowadzona i świadczy o doskonałym przygotowaniu teoretycznym Doktorantki. W rozdziale tym Doktorantka zawarła obserwacje własne, które porównała z doniesieniami literaturowymi przedstawianymi w piśmiennictwie. Było to tym bardziej trudne, że badania podjęte przez Doktorantkę można określić pionierskimi i niewiele jest w piśmiennictwie naukowym danych, z którymi mogłaby w prosty sposób konfrontować wyniki swoich badań. Na podstawie uzyskanych wyników należy stwierdzić , że Doktorantka osiągnęła założone cele badawcze. Wyciągnięte przez Doktorantkę wnioski w pełni odpowiadają celowi pracy i są oryginalnymi spostrzeżeniami Autorki.

Wniosek końcowy

Mając na uwadze przedstawione przeze mnie dane dotyczące formalnej i merytorycznej oceny pracy doktorskiej mgr Katarzyny Przejczowskiej-Pomierny, pt.: Ocena wpływu sepsy na farmakokinetykę wybranych leków o różnych współczynnikach ekstrakcji wątrobowej u myszy, stwierdzam, że rozprawa doktorska stanowi oryginalne osiągnięcie. Doktorantka wykazała się dobrą znajomością literatury przedmiotu, właściwie opisała i skonfrontowała wyniki swoich badań z danymi literaturowymi, wyciągnęła poprawne wnioski. Jestem przekonana, że Pani Katarzyna Przejczowska-Pomierny posiadła wymaganą znajomość warsztatu metodycznego i potrafi te umiejętności wykorzystać w pracy eksperymentalnej.

Z pełnym przekonaniem stwierdzam, że rozprawa Pani mgr Katarzyny Przejczowskiej-Pomierny spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym (Dz.U. Nr 65, poz. 595, z późniejszymi zmianami) stawiane rozprawom na stopień doktora nauk farmaceutycznych . Upoważnia mnie to przedstawienia Radzie Naukowej w dyscyplinie nauk farmaceutycznych wniosku o jej przyjęcie i dopuszczenie mgr Katarzyny Przejczowskiej-Pomierny do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora.

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Farmacji Stosowanej i Społecznej
prof. dr hab. Ewa Poleszak