



I Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych z Ośrodkiem Dializ Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Białystok 2025,06,20

Ocena rozprawy doktorskiej

lekarza mgr farmacji Miłosza Miedziaszczyka

„Znaczenie stosowania inhibitora pompy protonowej i inhibitora receptorów H₂ w rozwoju przewlekłej dysfunkcji nerki przeszczepionej”

Najskuteczniejszą metodą leczenia schyłkowej przewlekłej niewydolności nerek jest przeszczep nerki. Dzięki temu zabiegowi stan zdrowia oraz jakość życia chorych szybko ulega poprawie. Od wielu już lat przeszczepienie nerki jest metodą z wyboru w leczeniu schyłkowej niewydolności nerek. Podstawowy problem w transplantologii polega na tym, że układ immunologiczny biorcy rozpoznaje przeszczepiony narząd czy też tkankę jako „obce” i uruchamia szereg mechanizmów mających na celu ich zniszczenie. W związku z tym stosuje się różnego rodzaju zabiegi, najczęściej farmakologiczne, mające na celu zahamowanie tych reakcji. Obecnie stosuje się przede wszystkim leki immunosupresyjne. W leczeniu immunosupresyjnym stosuje się schematy składające się z kilku leków o różnym mechanizmie działania. Zazwyczaj immunosupresja podtrzymująca składa się z 2 do 3 leków o mechanizmie działania ukierunkowanego na różne mechanizmy odpowiedzi immunologicznej i w zminimalizowanych dawkach w celu obniżenia toksyczności leków. W okresie okołoperacyjnym stosowane dawki leków są wyższe, następnie stopniowo się je zmniejsza. Inhibitory kalcyneuryny (CNI) od lat 80-tych stanowią podstawowy składnik schematów immunosupresji po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Cyklosporyna i takrolimus są obecnie dostępnymi na rynku inhibitorami kalcyneuryny. Takrolimus zastąpił cyklosporynę w większości schematów immunosupresji. Około 80% biorców na świecie jak i w Polsce jest leczona takrolimusem. Takrolimus ma wąskie okno terapeutyczne i dużą

JM

zmienność farmakokinetyczna, z odchyleniem około 25% w biodostępności między osobnikami i toksycznością zależną od dawki. Lek ulega intensywnemu metabolizmowi w wątrobie z udziałem izoenzymu CYP3A4 i CYP3A5 cytochromu P-450. Wchłanianie leku następuje głównie w dwunastnicy i jelicie krętym.

Inhibitory pompy protonowej są podawane u pacjentów po przeszczepieniu nerki w celu zapobiegania chorobie wrzodowej dwunastnicy i żołądka spowodowanej prozapalnym działaniem leków immunosupresyjnych lub zakażeniami, a również często przyjmowane przez pacjentów samodzielnie „jako osłonowe” z powodu łatwości ich dostępności. Najczęściej jest stosowany omeprazol w którego eliminacji odgrywa rolę również CYP3A4/5 i w związku z tym może wchodzić w interakcje z takrolimusem. Potencjalny wpływ omeprazolu na farmakokinetykę takrolimusu może powodować wahania stężenia leku we krwi, toksyczność i w konsekwencji prowadzić do rozwoju dysfunkcji nerki przeszczepionej. Z kolei zaś famotydyna antagonistą receptorów H₂ (H₂RA), w przeciwieństwie do omeprazolu nie jest substratem ani inhibitorem enzymu CYP3A4/5.

Jednak przeszczepianie narządu nie jest metodą całkowicie skuteczną i po kilku-kilkunastu latach dochodzi do przewlekłej dysfunkcji przeszczepu i utraty funkcji nerki co zmusza pacjentów do powrotu na dializy. Odległe wyniki transplantacji nerek zależą do wielu czynników w których poczesną rolę odgrywają między innymi czynniki genetyczne, infekcje, powikłania stosowanych leków ale również interakcji pomiędzy stosowanymi lekami.

Celem przedstawionej mi do oceny rozprawy doktorskiej jest ocena znaczenia stosowania omeprazolu i famotydyny w rozwoju przewlekłej dysfunkcji nerki przeszczepionej.

Cele szczegółowe:

1. Ocena jednoczesnego podawania omeprazolu i takrolimusu u pacjentów po przeszczepieniu nerki na stężenia takrolimusu we krwi po podaniu jendorazowym oraz w obserwacji trzyletniej.

2. Ocena jednoczesnego podawania famotydyny i takrolimusu u pacjentów po przeszczepieniu nerki na stężenia takrolimusu we krwi po podaniu jendorazowym oraz w obserwacji trzyletniej.

3. Ocena jednoczesnego podawania omeprazolu i takrolimusu u pacjentów po przeszczepieniu nerki na funkcję filtracyjną nerki przeszczepionej.

4. Ocena jednoczesnego podawania famotydyny i takrolimusu u pacjentów po przeszczepieniu nerki na funkcję filtracyjną nerki przeszczepionej.

Jest to cel jak najbardziej aktualny, często dyskutowany, praktyczny jednak ciągle niedokładnie zbadany u pacjentów po transplantacji nerek.

Otrzymana do recenzji rozprawa doktorska stanowi cykl 3 prac oryginalnych opublikowanych w dobrych czasopismach z wysokim impact factor:

1. Safety analysis of co-administering tacrolimus and omeprazole in renal transplant recipients - A review. Biomed Pharmacother. 2023 Oct;166:115149 impact factor 6,98, 140 pkt MNiSW,

2. Assessment of omeprazole and famotidine effects on the pharmacokinetics of tacrolimus in patients following kidney transplant - randomized controlled trial. Front Pharmacol. 2024 Apr 4;15:1352323, IF4,4 i 100 pkt MNiSW,

3. The effect of the use of omeprazole versus famotidine on the kidney transplant function: a randomized controlled study. Sci Rep. 2025 Jan 13;15(1):1805.. IF 3,8 i 140 pkt MNiSW

Sumaryczny impact factor tych 3 prac wynosi 15,784 oraz 380 punktów MNiSW. We wszystkich pracach Doktorant jest pierwszym autorem publikacji. Dodatkowo załączono 3 abstrakty z międzynarodowych zjazdów gdzie były prezentowane wyniki badań.

Artykuły zostały omówione w rozprawie doktorskiej liczącej 81 stron łącznie z odbitkami publikacji i abstraktów zjazdowych, krótkim życiorysem doktoranta i oświadczeniami współautorów. Układ pracy jest dość typowy dla tego typu rozprawy.

Największą część pracy zajmują kopie publikacji oraz wstęp w którym przedstawiono problem będący celem rozprawy doktorskiej, oraz omówienie poszczególnych prac. Doktorant krótko przedstawia cel, metodykę badania, w dalszej części umieszczone są publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej. Pracę kończy podsumowanie i wnioski oraz literatura użyta w omówieniu pracy doktorskiej. Ponadto na końcu pracy znajdują się oświadczenia współautorów publikacji.

Z analizy wyników i danych z prac stanowiących rozprawę doktorską lekarz Miłosz Miedziaszczyk wyciągnął wnioski, które były odpowiedzią na założone cele.

JM

Z prac stanowiących rozprawę doktorską wynika iż:

- Omeprazol inaczej niż famotydyna znacząco zwiększa ekspozycję krwi na takrolimus po podaniu jednorazowym.
- Najistotniejszą rolę w ocenie występowania interakcji omeprazol – takrolimus odgrywa badanie pola pod krzywą AUC₀₋₆. Jest to rola większa niż wartość C₀ lub C₂, które są najczęściej stosowane w monitorowaniu prawidłowego stężenia takrolimusa co może być ważnym parametrem farmakokinetycznym oceniającym występowanie interakcji lek-lek u pacjentów po przeszczepieniu nerki.
- Omeprazol miał znaczący wpływ na stężenie takrolimusu we krwi po roku obserwacji, gdy jest podawany w schemacie lekowym z takrolimusem.
- Stosowanie famotydyny zamiast omeprazolu wydaje się być korzystniejsze ze względu na wpływ na filtrację kłębuszkową u pacjentów po przeszczepieniu nerki.

Uzyskane wyniki utwierdzają w konieczności dokładnego monitorowania stężenia takrolimusu, konieczności monitorowania przyjmowanych leków przez pacjenta i wskazują na ostrożność w zbyt łatwym wypisywaniu i przyjmowaniu a nawet nadużywaniu blokerów pompy protonowej przez pacjentów po transplantacji nerki.

Piśmiennictwo wykorzystane w podsumowaniu cyklu prac to 70 pozycji z piśmiennictwa anglojęzycznego.

Podsumowanie

Przedstawiony do recenzji rozprawa doktorska składająca się z cyklu 3 oryginalnych monotematycznych publikacji, przedstawia niezwykle ważny problem u pacjentów po transplantacji narządów a mianowicie interakcji pomiędzy lekami immunosupresyjnymi w tym wypadku najczęściej stosowanego leku a mianowicie takrolimusa a lekami powszechnie stosowanymi i działającymi na przewód pokarmowy a mianowicie inhibitorem pompy protonowej- omeprazolem i blokerem receptora histaminowego H₂ - famotydyną.

Recenzja w przypadku takiego doktoratu jest zdecydowanie ułatwiona ze względu na wcześniejsze recenzje publikacji przez recenzentów renomowanych czasopism w których te prace były opublikowane. Zaprezentowane wyniki badań mogą się przyczynić do poprawy jakości opieki medycznej nad pacjentami po transplantacji nerek. Dlatego uważam za doskonałe uzasadnienie celu doktoratu, a wyniki o bardzo praktycznym znaczeniu. Warto

gm

jednak podkreślić, że badanie pola pod krzywą aczkolwiek wnosi bardzo wiele informacji, nie jest w praktyce łatwe do wykonania ze względu na współpracę z pacjentami, szczególnie w opiece ambulatoryjnej.

Doktorant wykazał się znajomością problemu, umiejętnością przeprowadzenia badań co świadczy o doskonałym warsztacie. Ponadto na podkreślenie zasługuje fakt doskonałego przygotowania do prowadzenia badań, świetnego dorobku naukowego zarówno w aspekcie publikacji jak i prezentacji na międzynarodowych konferencjach nefrologicznych, a dodatkowo odbycia staży zagranicznych.

Z merytorycznego punktu widzenia wyrażam opinię, że oceniana rozprawa stanowi istotny przyczynek do problemu skuteczności leczenia immunosupresyjnego, unikania powikłań a prawdopodobnie również lepszej czynności przeszczepionej nerki.

Ze względu na opublikowanie cyklu 3 prac w renomowanych czasopismach o bardzo wysokim IF (IF-15,784 oraz 380 punktów MNiSW), we wszystkich pracach doktorant jest pierwszym autorem, oraz praktyczność rozprawy wnoszę o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

Rozprawa doktorska lekarza magistra farmacji Miłosza Miedziaszczyka spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2023, poz. 742)

Dlatego wnoszę do Wysokiej Rady Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie lek. mgr farmacji Miłosza Miedziaszczyka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. Jacek Małyško
specjalista nefrolog, hipertensjolog
transplantolog kliniczny
chirurg nerek

JM