

Ocena rozprawy doktorskiej lekarza, mgr farmacji Miłosza Miedziaszczyka

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

Promotor: dr hab. n. med. Ilona Idasiak-Piechocka

Podstawę postępowania w sprawie o nadanie stopnia naukowego doktora lekarzowi, mgr farmacji Miłoszowi Miedziaszczykowi stanowi rozprawa doktorska składająca się z trzech prac koncentrujących się na istotnym klinicznie zagadnieniu interakcji lekowych u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Pierwsza praca stanowiąca przegląd literaturowy zatytułowany „*Safety analysis of co-administering tacrolimus and omeprazole in renal transplant recipients - A review*” została opublikowana w 2023r. w czasopiśmie *Biomedicine & Pharmacotherapy* (Impact Factor: 6.9, MSWiN 140). Druga praca - oryginalna - pod tytułem “*Assessment of omeprazole and famotidine effects on the pharmacokinetics of tacrolimus in patients following kidney transplant - randomized controlled trial*” to publikacja z 2024r. w *Frontiers in Pharmacology* (Impact Factor: 4.4, MSWiN 100). Ostatnią, trzecią pracę oryginalną pod tytułem “*The effect of the use of omeprazole versus famotidine on the kidney transplant function: a randomized controlled study*” Doktorant opublikował w bieżącym, 2025r. w czasopiśmie *Scientific Reports* (Impact Factor: 3.8, MSWiN 140).

We wszystkich 3 pracach lek., mgr farmacji Miłosz Miedziaszczyk jest pierwszym autorem, a łączna punktacja prac wynosi IF 15,7 i MSWiN 340 punktów.

W starannym opracowaniu Autor zamieścił wykaz skrótów oraz wykaz publikacji stanowiących podstawę postępowania w sprawie o nadanie stopnia naukowego doktora a także opublikowane abstrakty przedstawiające początkowe wyniki badań zaprezentowane w formie posterów podczas konferencji naukowych.

Na zawarty w opracowaniu opis dorobku naukowego składają się 44 publikacje o łącznej punktacji IF 95,089 i MSWiN 2895; H-index (wg SCOPUS)-6. Dorobek Autora jest imponujący i świadczy o Jego potencjale naukowym.

W ciekawie napisanym wstępie Autor opisuje cechy farmakokinetyczne i farmakodynamiczne oraz znaczenie polimorfizmów genetycznych kluczowego leku immunosupresyjnego – takrolimusu a także przedstawiciela inhibitorów pompy protonowej (PPI) - omeprazolu. Takrolimus jest inhibitorem kalcyneuryny i cechuje się

nefrotoksycznością, dlatego u biorców przeszczepów pożądane są schematy leczenia immunosupresyjnego pozbawione działania toksycznego, zwłaszcza w odniesieniu do ryzyka procesu odrzucania przeszczepionego narządu. Doktorant omawia dostępne publikacje dotyczące potencjalnego wpływu PPI, w tym omeprazolu na farmakokinetykę takrolimusu. Wobec braku badań bezpośrednio porównujących zmienność stężeń takrolimusu u pacjentów po przeszczepieniu nerki otrzymujących jednocześnie takrolimus i omeprazol oraz famotydynę w miejsce omeprazolu jako cel pracy Autor zaproponował ocenę znaczenia stosowania omeprazolu i famotydyny w rozwoju przewlekłej dysfunkcji nerki przeszczepionej.

Cele szczegółowe to:

1. ocena jednoczesnego podawania omeprazolu i takrolimusu u pacjentów po przeszczepieniu nerki na stężenia takrolimusu we krwi po podaniu jednorazowym oraz w obserwacji trzyletniej,
2. ocena jednoczesnego podawania famotydyny i takrolimusu u pacjentów po przeszczepieniu nerki na stężenia takrolimusu we krwi po podaniu jednorazowym 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.

Cele pracy zostały jasno określone, a uwzględnienie analizy teoretycznej a także badań własnych świadczy o kompleksowym podejściu do problemu.

W kolejnej części Doktorant szczegółowo opisuje publikacje składające się na rozprawę doktorską. Artykuł pierwszy cyklu publikacji zatytułowany „*Safety analysis of co-administering tacrolimus and omeprazole in renal transplant recipients - A review*” to systematyczny przegląd, którego celem było podsumowanie istniejących w dostępnym piśmiennictwie naukowym wyników badań dotyczących oceny wpływu omeprazolu i famotydyny na farmakokinetykę takrolimusu u biorców przeszczepu nerki, w tym 4 opisy przypadków i dwa oryginalne badania, w których stwierdzono interakcję między takrolimusem i omeprazolem oraz jeden opis przypadku prezentujący wpływ famotydyny na farmakokinetykę takrolimusu. Autor szczegółowo analizuje dostępne opisy przypadków oraz badania kliniczne, ukazując możliwe mechanizmy tej interakcji, w tym wpływ polimorfizmów CYP2C19 i CYP3A4/5 oraz roli glikoproteiny P. Praca Jest rzetelnym, obszernym przeglądem

źródeł w klarowny sposób przedstawiającym mechanizmy opisywanych interakcji. Sugeruje konieczność indywidualizacji terapii immunosupresyjnej, z uwzględnieniem genotypowania, jednocześnie stanowiąc solidną podstawę teoretyczną dla badań własnych Autora.

Artykuł numer 2 cyklu publikacji pod tytułem *“Assessment of omeprazole and famotidine effects on the pharmacokinetics of tacrolimus in patients following kidney transplant - randomized controlled trial”* to badanie kliniczne z udziałem 24 pacjentów po przeszczepieniu nerki, mające na celu ocenę wpływu jednorazowego podania omeprazolu lub famotydyliny na farmakokinetykę takrolimusu. Analizowano kluczowe parametry farmakokinetyczne, takie jak C₀, C₂, C₆, AUC_{0→6} oraz AUC_{2→6}. Wyniki przedstawiają się następująco:

1/ omeprazol istotnie zwiększył AUC_{0→6} takrolimusu o 16,3% oraz AUC_{2→6} o 14,58%, co dowodzi jego wpływu na biodostępność leku,

2/ famotydylna nie wpływała istotnie na farmakokinetykę takrolimusu,

3/ AUC_{2→6} jest bardziej miarodajnym wskaźnikiem interakcji niż klasycznie stosowane C₀.

Praca została wykonana z dużą starannością metodologiczną. Uwzględniono losowy dobór do grup, analizę farmakokinetyczną oraz oceniano pacjentów pod kątem szybkości metabolizmu leku zgodnie ze współczynnikiem C/D ustalonym na podstawie dostępnych wyników testów genetycznych. Wyniki mają znaczenie kliniczne i sugerują zmianę praktyki w doborze leków u biorców przeszczepu nerki.

W trzeciej pracy *„The effect of the use of omeprazole versus famotidine on the kidney transplant function: a randomized controlled study”* stanowiącej trzyletnie badanie prospektywne z udziałem pacjentów po przeszczepieniu nerki oceniano wpływ długoterminowego stosowania omeprazolu vs. famotydyliny na funkcję nerki przeszczepionej oraz zmienność stężeń takrolimusu. Autor wykazał, że:

1/ omeprazol istotnie zwiększał stężenia takrolimusu po roku leczenia, co wiązało się z pogorszeniem filtracji kłębuszkowej (GFR spadek o 5,56% vs. wzrost o 9,13% w grupie famotydyliny, $p = 0,0343$),

2/ famotydylna nie miała wpływu na stężenie takrolimusu, a jej stosowanie wiązało się ze stabilniejszą funkcją nerki,

3/ nie odnotowano istotnych zmian w dawkowaniu takrolimusu w obu grupach.

Praca stanowi istotny wkład w praktykę kliniczną, dostarczając długoterminowych danych, które przemawiają za ostrożnym stosowaniem omeprazolu u pacjentów po KTx. Analiza funkcji nerek i farmakokinetyki jest kompleksowa, a wnioski dobrze uzasadnione.

Na podstawie badań przeprowadzonych badań oraz analizy dostępnego piśmiennictwa Doktorant sformułował następujące wnioski:

1. omeprazol znacząco zwiększa ekspozycję krwi na takrolimus po podaniu jednorazowym.
2. AUC₀₋₆ odgrywa istotniejszą rolę w ocenie występowania interakcji omeprazol – takrolimus niż wartość C₀ lub C₂, zatem może być ważnym parametrem farmakokinetycznym oceniającym występowanie interakcji lek-lek u pacjentów po przeszczepieniu nerki,
3. omeprazol ma znaczący wpływ na stężenie takrolimusu we krwi po roku obserwacji, gdy jest podawany w schemacie lekowym z takrolimusem,
4. famotydyna nie powodowała istotnych zmian w farmakokinetyce takrolimusu podczas łącznego stosowania leków, dlatego stosowanie famotydyny zamiast omeprazolu może być bezpieczniejsze w tej grupie chorych,
5. stosowanie famotydyny zamiast omeprazolu wydaje się być korzystniejsze ze względu na wpływ na funkcję filtracji kłębuszkowej u pacjentów po przeszczepieniu nerki.

Wnioski zostały logicznie wyprowadzone, odpowiadają celom postawionym w pracy i są dobrze umotywowane wynikami badań.

Rozdział kończy spis 70 pozycji starannie dobranej literatury a także streszczenia w języku polskim i angielskim. Doktorant załączył również kopie publikacji składających się na rozprawę doktorską, orzeczenie komisji bioetycznej oraz pisemne oświadczenia współautorów na temat ich udziału w pracy wraz ze zgodą na włączenie publikacji do postępowania o nadanie stopnia doktora lek., mgr farmacji Miłosza Miedziaszczyka.

Przedstawiona do oceny rozprawa to interdyscyplinarne opracowanie obejmujące problematykę transplantologii i farmakologii klinicznej. Ma nie tylko wartość teoretyczną, ale także istotne znaczenie dla praktyki klinicznej, wnosi nową wiedzę dotyczącą bezpieczeństwa stosowania inhibitorów pompy protonowej u pacjentów po przeszczepieniu nerki - przedstawia oryginalne badania kliniczne, które mogą wpłynąć na zmianę standardów leczenia. Jest jednym z pierwszych opracowań, które porównuje bezpośrednio wpływ omeprazolu i famotydyny na farmakokinetykę takrolimusu oraz funkcję nerki przeszczepionej w długoterminowej obserwacji. Została przeprowadzona zgodnie z zasadami EBM (Evidence-Based Medicine) - Autor starannie dobrał metodologię, zastosował odpowiednie narzędzia statystyczne. Badania były prowadzone zgodnie z wymogami bioetycznymi.

Praca jest bardzo starannie opracowana pod względem edytorskim, napisana językiem precyzyjnym, naukowym, z dbałością o szczegóły przy jednoczesnym zachowaniu przejrzystości wyводу.

Jedyną sugestią recenzenta jest rozważenie możliwości rozszerzenia analizy o większą populację pacjentów w przyszłych badaniach (uwzględniającą różnorodność genotypów), co mogłoby jeszcze bardziej ugruntować wnioski. Warto również rozważyć potencjalny wpływ innych niż omeprazol inhibitorów pompy protonowej.

Autor dowiódł zdolności prowadzenia oryginalnych badań klinicznych oraz wykazał się dobrym przygotowaniem merytorycznym i wymaganą umiejętnością samodzielnego formułowania i rozwiązywania problemów naukowych. Rozprawa spełnia najwyższe standardy naukowe - jest rzetelnym opracowaniem odpowiednio dobranego i właściwie opracowanego materiału klinicznego z zastosowaniem adekwatnych narzędzi badawczych. Co istotne, dostarcza rekomendacji dotyczących bezpieczniejszego stosowania leków osłonowych u pacjentów po przeszczepieniu nerki, co może wpłynąć na poprawę długoterminowych wyników transplantacji.

Podkreślenia wymaga wysoka aktywność naukowa Doktoranta - ukończenie 2 kierunków studiów i szkoły doktorskiej, udział w zagranicznych wymianach naukowych i konferencjach, a także szereg nagród, wyróżnień i stypendiów. Autor jest członkiem kilku Towarzystw Naukowych, pełnił funkcję opiekuna prac magisterskich na kierunku farmacja, recenzował artykuły w czasopismach o wysokim współczynniku wpływu.

Wniosek końcowy

Podsumowując z pełnym przekonaniem stwierdzam, że Doktorant w pełni zasługuje na nadanie stopnia doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu, a oceniane opracowanie spełnia wszystkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim zgodnie z art.187 ustawy z dnia 20 lipca 2018r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce”.

Mam zaszczyt złożyć Wysokiej Radzie Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu wniosek o dopuszczenie lek., mgr farmacji Miłosza Miedziaszczyka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Składające się na rozprawę doktorską 3 artykuły zostały opublikowane w czasopismach o wysokim współczynniku wpływu i punktacji MSWiN (dwie prace 140, jedna 100 punktów). Pracę oceniam bardzo wysoko, zarówno pod względem podjętego problemu, nowoczesnego warsztatu badawczego jak i końcowych osiągnięć, dlatego zwracam się z

wnioskiem do Wysokiej Rady Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im.
Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o wyróżnienie pracy.

prof. dr hab. n. med.
MAGDALENA KRAJEWSKA
drz specjalista chorób wewnętrznych.
hepatologii i transplantologii klinicznej
14.07.2018

5.05.2025