

prof. dr hab. Helena Makulska-Nowak
Zakład Farmakodynamiki
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Ocena pracy p.t. „Wpływ zonisamidu na wybrane ośrodkowe efekty działania etanolu, stosowanego długotrwale w zwierzęcych modelach eksperymentalnych”, wykonanej przez Panią mgr farm. Agatę Krupę-Burtnik, w Zakładzie Farmakodynamiki Katedry Biofarmacji Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, pod kierunkiem Pani dr hab. n. farm. prof. nadzw. Bogusławy Pietrzak.

Alkoholizm jest najczęściej występującym w Polsce uzależnieniem i – zgodnie z danymi Ministerstwa Zdrowia – dotyczy około 700 tysięcy osób, z których w wyniku jego skutków, takich jak marskość wątroby, zatrucia czy ciężkie zaburzenia psychiczne, rocznie umiera niemal 10 tysięcy. Alkoholizm należy do najgroźniejszych rodzajów uzależnień, ponieważ prowadzi do największych zmian w osobowości pacjentów, zaś szkody społeczne, które przynosi są ogromne. Poza szkodami jakie wywołuje każdy środek powodujący uzależnienie, nadużywanie alkoholu prowadzi do wielu strat społecznych, powodowanych przez to, że osoba będąca pod jego wpływem wykazuje skłonności do zachowań agresywnych i aspołecznych, a utrata zdolności kierowania własnym postępowaniem prowadzi do ich realizacji. Alkoholizm jest ciężką zależnością fizyczną, a ta przejawia się zespołem abstynencji w sytuacji pozbawienia spożycia, powodując liczne zaburzenia czynności organizmu, które mogą być groźne dla życia. Ponadto w przebiegu zależności rozwija się tolerancja.

Oprócz szkód o charakterze psychicznym i społecznym, alkohol powoduje wiele szkód fizycznych. Nadużywający alkoholu jest niedożywiony, ponieważ alkohol hamuje łaknienie. Wśród licznych zaburzeń występują zapalenia wielonerwowe, pelagra, podwójne widzenie, encefalopatia Wernickiego, psychoza Korsakowa i marskość wątroby. Wśród objawów zespołu ostrej abstynencji pojawiają się gorączka i halucynacje, mające często charakter prześladowczy. Zaburzenia wielu czynności organizmu prowadzą do wyczerpania i zapaści, mogą pojawić się napady drgawkowe i stan majaczeniowy. Przeminięcie zespołu abstynencji bez leczenia (o ile pacjent przeżyje) nie powoduje wygaśnięcia zależności psychicznej i pacjent powraca do spożywania alkoholu, mimo przebytego *delirium*.

Leczenie uzależnienia od alkoholu jest trudne, długotrwale i często nieskuteczne. Nie istnieje praktycznie skuteczne leczenie farmakologiczne. Wprawdzie w postępowaniu

leczniczym użyteczne mogą być niektóre środki farmakologiczne, takie jak akamprosat (antagonista receptora NMDA), naltrekson (antagonista receptorów opioidowych), ondansetron (antagonista receptorów 5-HT₃), czy wspomagające detoksykację i psychoterapię, długodziałające pochodne benzodiazepiny, kłometiazol i haloperidol w intensywnej terapii w *delirium tremens*, to nadal poszukuje się skutecznych środków, które mogłyby rozszerzyć postępowanie terapeutyczne, szczególnie, że pożądana zmiana otoczenia leczonego alkoholika jest często niemożliwa. Każdy nowy lek, nowa potencjalnie użyteczna terapia, która mogłaby pomóc w wyprowadzaniu alkoholika z uzależnienia lub złagodzić objawy zespołu ostrej abstynencji, ma przekonujący uzasadnienie. W to istniejące zapotrzebowanie wpisuje się temat pracy Pani mgr Agaty Krupy-Burtnik.

Wyniki badań, zamieszczone w dotychczasowym piśmiennictwie, sugerują celowość poszukiwań między innymi również w grupie leków przeciwpadaczkowych nowej generacji, którą charakteryzuje wielokierunkowa aktywność farmakologiczna. Zachęcające wydają się być również badania w kierunku możliwości wykorzystania niektórych leków z tej grupy, poza padaczką, w terapii uzależnienia od alkoholu. Oprócz topiramatu, również dotychczas opisane właściwości zonisamidu wydają się być zachęcające. Wiadomo już, że zmniejsza on spożycie alkoholu u gryzoni oraz wrażliwość hipokampa na działanie etanolu u zwierząt doświadczalnych. Brak natomiast w dotychczasowym piśmiennictwie doniesień, dotyczących mechanizmów modyfikujących ośrodkowe działanie etanolu przez zonisamid. Tym bardziej, że nie ma prostego mechanizmu, który wyjaśniałby jednoznacznie kompleksowe działanie etanolu na ośrodkowy układ nerwowy. Dane piśmiennictwa wskazują na udział wielu układów neuroprzekaźnikowych i neuromodulujących, takich jak układ dopaminergiczny, GABA-ergiczny, serotonergiczny, opioidowy, czy glutaminergiczny. Uznaje się, że podstawą tego mechanizmu jest hamujące działanie na niektóre podtypy receptora glutaminergicznego NMDA, receptory AMPA, czy receptory kainowe. W świetle braku badań wyjaśniających mechanizm korzystnego wpływu zonisamidu na działanie etanolu, Autorka podjęła próbę dokonania oceny wpływu tego leku na wybrane, ośrodkowe efekty działania etanolu po długotrwałym jego podawaniu zwierzętom doświadczalnym. W tym celu Pani A. Krupa-Burtnik przeprowadziła dwukierunkowe badania oceny wpływu zonisamidu na czynności bioelektryczne wybranych struktur mózgowych królika, takich jak kora czołowa, hipokamp i układ siatkowaty śródmózgowia, w oparciu o analizę zapisów EEG, a także dokonała oceny wpływu zonisamidu na procesy pamięciowe u szczurów, otrzymujących długotrwale etanol oraz w okresie abstynencji i po zaprzestaniu jego podawania.

W drugim etapie zastosowane były behawioralne metody, umożliwiające badanie procesów pamięciowych i zaburzeń lękowych u szczurów, a mianowicie: test Morrisona, test biernego unikania, testy kontekstowego i akustycznego warunkowania lękowego. Na wykonywanie zaplanowanych badań Pani magister uzyskała zgodę Lokalnej Komisji Etycznej ds. Doświadczeń na Zwierzętach.

Uzyskane w przeprowadzonych badaniach wyniki zostały spracowane statystycznie przy pomocy programu *Statistica 13* z wykorzystaniem 6 testów. Analizę częstotliwości rytmu w badaniach EEG przedstawiono w postaci histogramów jako % wartości wyjściowych, w modelach behawioralnych wyniki przedstawiono jako wartości średnie +/- odchylenie standardowe. Wyniki badań przekonywująco udokumentowano i zilustrowano 55 starannie przygotowanymi rycinami i 5 tabelami, które dodatkowo przedstawiają schematy badań i warunki przeprowadzonych testów behawioralnych na zwierzętach.

Praca Pani mgr Agaty Krupy-Burtnik liczy 143 strony i składa się z 8 części: teoretycznej (w której omówiono wpływ etanolu na o.u.n, działanie leków przeciwpadaczkowych ze szczególnym uwzględnieniem leków nowej generacji: topiramatu, tiagabiny, gabapentyny, retigabiny i zonisamidu, omówione zostały także możliwości wykorzystania niektórych środków farmakologicznych w leczeniu uzależnienia od alkoholu), a następnie sformułowania celu pracy, części doświadczalnej (w której zamieszczono dane dotyczące materiału i starannie omówiono zastosowaną metodykę badań), następnie omówienia wyników wraz z dyskusją, wniosków, piśmiennictwa oraz streszczeń w języku polskim i angielskim. Obszerną część teoretyczną oraz dyskusję wyników Autorka napisała w oparciu o 140 pozycji piśmiennictwa głównie zagranicznego z okresu ostatniego dwudziestolecia. Znajomość piśmiennictwa, interesująco przedstawiony wstęp jak również dyskusja, świadczą o dobrym teoretycznym przygotowaniu Autorki do rozwiązania podjętego tematu badawczego. Treść pracy została poprzedzona indeksem skrótów, a w części końcowej Autorka zamieściła parametryczną ocenę swoich dotychczasowych osiągnięć.

Praca doktorska Pani mgr Agaty Krupy-Burtnik została prawidłowo zaplanowana, zrealizowana i napisana, wyniki badań dobrze i przekonywująco udokumentowane, a zastosowane metody wymagały dobrego przygotowania i znacznego już doświadczenia.

Autorka nie ustrzegła się jednak drobnych uchybień w tekście o charakterze redakcyjnym (str. 34, wiersze 13 i 14), które nie umniejszają wartości merytorycznej pracy. Przeprowadzone badania stały się podstawą do sformułowania przez Autorkę 6 logicznych wniosków, których treść upoważnia do stwierdzenia, że zonisamid – lek

przeciwpadaczkowy nowej generacji hamuje poetanolowe zmiany w hipokampie i układzie siatkowatym śródmózgowia królików i korzystnie wpływa na przebieg zespołu abstynencyjnego u tych zwierząt, jak również poprawia pamięć emocjonalną, związaną z lękiem w okresie abstynencji u uprzednio alkoholizowanych szczurów. Wykazane przez Autorkę korzystne działania zonisamidu sugerują celowość dalszych badań farmakologicznych i klinicznych w kierunku potencjalnego wykorzystania tego leku w terapii uzależnienia od alkoholu.

Praca Pani Agaty Krupy-Burtnik wnosi nowe, wartościowe treści poznawcze i prakseologiczne, oceniam ją bardzo dobrze i w oparciu o powyższe wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie Pani mgr farm. Agaty Krupy-Burtnik do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

W mojej ocenie, zarówno wartości merytorycznych pracy, jej wykonania oraz bardzo staranne opracowanie zasługują na wyróżnienie, zważywszy, że dotychczas opublikowane przez Autorkę prace, wydrukowane w czasopismach naukowych, osiągnęły IF=12,053 i 165 punktów MNiSW.

Warszawa, dn. 28.03.2019 r.

