



UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM

OCENA

Osiągnięcia naukowego zatytułowanego „Czynniki wpływające na efektywność farmakoterapii w grupie pacjentów nadużywających mefedron oraz efedron” oraz dorobku naukowo-dydaktycznego i organizacyjnego w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego

Dr n. med. Michała Wojciecha Ordaka
z Zakładu Farmakodynamiki Wydziału Farmaceutycznego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Przedstawione do recenzji osiągnięcie naukowe oparte jest na siedmiu pracach składających się z pięciu oryginalnych oraz dwóch przeglądowo-oryginalnych publikacjach, opublikowanych w latach: 2019-2021 (jedna w 2019, dwie w 2020, pozostałe w 2021) o łącznym współczynniku oddziaływania Impact Factor równym 22,89 (790 punktów listy A MNiSW). Doktor Ordak we wszystkich wskazanych pracach jest autorem pierwszoplanowym oraz równocześnie autorem korespondencyjnym z dużym zadeklarowanym udziałem procentowym. W pozostałych ośmiu pracach oryginalnych oraz czterech pracach przeglądowych składających się na dorobek naukowy habilitanta Jego udział jest podobny i dotyczy roli związanej z pierwszym jak i korespondencyjnym autorem z dużym zadeklarowanym udziałem procentowym, wahającym się od 35 do 75 procent. Osiągnięcie naukowe opisuje badania z zakresu farmakoterapii pacjentów przyjmujących mefedron z innymi substancjami psychoaktywnymi, a publikacje stanowią zwarty cykl opisujący narastający problem hospitalizacji pacjentów nadużywających mefedron z różnymi domieszkami co stanowi istotny problem w psychiatrii i ogólnie na świecie. Problematyka prezentowana w publikacjach jest znacznie szersza, a udział doktora Michała Ordaka nie ogranicza się jedynie do oceny wpływu farmakoterapii w leczeniu wybranej grupy pacjentów.

Specjalistyczne badania przedstawione w publikacjach wykonane były w większości na terenie Szpitala Nowowiejskiego Katedry i Kliniki Psychiatrycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego po uzyskaniu zgody Dyrekcji Szpitala, pod kierunkiem Ordynatora V Oddziału Psychiatrycznego, Pana dr hab. n. med. Tadeusza Nasierowskiego. Prezentowane w cyklu publikacji badania wykonane były przy wykorzystaniu 601 danych medycznych pacjentów hospitalizowanych z powodu przyjmowania mefedronu, z których około 55% to osoby w wieku pomiędzy 26 a 35 rokiem życia dla których zanotowany średni okres stosowania mefedronu wynosił 123 dni z dawką dzienną równą 1,52 grama. Większość badanych osób łączyło mefedron z innymi substancjami psychoaktywnymi, przede wszystkim alkoholem, heroiną,



UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI COLLEGIUM MEDICUM

benzodiazepinami, opioidami oraz kanabinolami przy jednoczesnym stosowaniu polifarmakoterapii, co w jeszcze większym stopniu potęgowało zjawisko działań niepożądanych między stosowanymi substancjami. Uzyskane dane skłoniły autora do napisania cyklu dwóch prac stanowiących przesłankę do zajęcia się problemem nadużywania mefedronu na szerszą skalę poprzez zwiększenie edukacji w tym temacie. Działania promujące polegałyby na zwiększeniu świadomości społeczeństwa na temat wpływu mefedronu na organizm ludzki, skutków jego nadużywania, oraz potencjału uzależniającego, czy też niebezpieczeństwa związanego z łączeniem tej substancji z innymi o działaniu psychoaktywnym. Kolejno Autor zwrócił uwagę na korzyści wynikające z zastąpienia stron internetowych promujących mefedron na witryny ukazujące psychologiczne oraz medyczne aspekty dotyczące spożywania mefedronu, korzystające z dowodów naukowych opartych na wynikach badań przedklinicznych i klinicznych. W wyniku przeprowadzonych badań udało się opublikować w 2019 roku kolejny artykuł ukazujący problem polifarmakoterapii w grupie pacjentów przyjmujących mefedron z innymi substancjami psychoaktywnymi. Po przeprowadzeniu stosownych analiz statystycznych Autor wyciągnął wnioski wskazujący, że większość pacjentów przyjmujących mefedron, łączyło go z innymi substancjami tj. alkohol, benzodiazepiny, heroina, THC, kokaina oraz amfetamina co zaostrzało problem istniejącej w psychiatrii polipragmatyzacji działającej na OUN definiowanej jako ekspozycja na 3 lub więcej leków przez dłuższą niż 30 dni z rzędu. W efekcie dochodziło do cholestatycznego i komórkowego uszkodzenia wątroby, nie wspominając o zwiększeniu wystąpienia powikłań polekowych z powodu niekorzystnych interakcji typu lek-lek oraz lek-choroba. To powoduje, że ciężko jest nieraz odróżnić objawy kliniczne spowodowane przyjmowaniem mefedronu z innymi substancjami psychoaktywnymi od działań niepożądanych związanych z interakcjami przyjmowanych leków.

W kolejnej części swojego autoreferatu Autor zwraca uwagę na występowanie silnego dodatniego związku pomiędzy ilością przyjmowanych leków, a częstością hospitalizacji. Istotnie statystycznie większa część osób (92.4%), które były hospitalizowane minimum dwukrotnie, przyjmowała z mefedronem co najmniej 2 inne substancje psychoaktywne. Znaczny procent pacjentów nadużywających mefedron, łączyła go z heroiną.

Zaobserwowano, że podwyższony poziom enzymów wątrobowych występował u pacjentów przyjmujących mefedron z heroiną w przypadku występowania zakażenia HCV co skutkowało uszkodzeniem miększu wątroby, a co za tym idzie zmniejszeniem szansy na uzyskanie efektu terapeutycznego. Dr Ordak w przeprowadzonych kolejno analizach statystycznych wykazał, że optymalizacja dawki przyjmowanego metadonu w grupie pacjentów łączących mefedron z heroiną związana jest z dawką metadonu równą: od 100 do 110 mg co tym samym zmniejsza szansę na kolejne hospitalizacje badanej grupy pacjentów. W sytuacji przyjmowania mniejszej niż 100 mg dawki metadonu, występowała odwrotna sytuacja, mianowicie 78,9% pacjentów była



UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM

hospitalizowana więcej niż jeden raz. Uzyskane wyniki są istotne w szczególności ze względu na fakt, że do tej pory nie pojawiały się w literaturze dane obiektywne oparte o konkretne wyliczenia statystyczne dot. skutecznej dawki metadonu w terapii pacjentów przyjmujących mefedron z narkotykami opiatowymi. Próba optymalizacji schematu leczenia osób uzależnionych od mefedronu i heroiny doprowadziła Autora do ustalenia optymalnej dawki przyjmowanego metadonu w redukcji szansy na kolejne hospitalizacje badanej grupy pacjentów. Uzyskane wyniki są tym bardziej cenne, że do tej pory fachowa literatura medyczna zwraca uwagę jedynie na fakt, że pewne znaczenie kliniczne w grupie pacjentów biorących udział w terapii substytucyjnej ma podejmowanie przez nich decyzji dotyczącej dawkowania metadonu natomiast Światowa Organizacja Zdrowia podaje, że zaprzestanie używania nielegalnych opioidów następuje w trakcie przyjmowania dawki metadonu równej: 60-120 mg na dobę. W wyniku przeprowadzonych przez Pana Doktora Michała Ordaka analiz okazało się, że sama dawka przyjmowanego metadonu wyjaśnia zaledwie 12% wariacji częstości hospitalizacji pacjentów przyjmujących mefedron z heroiną.

Kolejno w swojej dysertacji Autor próbuje określić poziom enzymów wątrobowych w terapii badanej grupy pacjentów hospitalizowanych w latach 2010-2018 z powodu przyjmowania mefedronu z: alkoholem, heroiną oraz benzodiazepinami w porównaniu do pacjentów uzależnionych od alkoholu, heroiny oraz benzodiazepin. Literatura tematu wskazuje bowiem na pojedyncze dane literaturowe, które donoszą, że w grupie osób przyjmujących dożylnie dopalacze, rozpowszechnienie wirusowego zapalenia wątroby typu C, HCV wzrasta dwukrotnie, tj. z 37 do 74%. Na podstawie wieloetapowego przeglądu systematycznego (*Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, Leung J, Grebely J, Vickerman P, Stone J, Cunningham EB, Trickey A, Dumchev K, Lynskey M, Griffiths P, Mattick RP, Hickman M, Larney S. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. Lancet Glob Health. 2017 Dec;5(12):e1192-e1207. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30375-3. Epub 2017 Oct 23. Erratum in: Lancet Glob Health. 2017 Nov 15; PMID: 29074409; PMCID: PMC5683738.*) dot. globalnego rozpowszechniania iniekcyjnego używania narkotyków i epidemiologicznych danych dot. rozpowszechniania zakażeń: HIV, HBV i HCV wśród osób przyjmujących narkotyki drogą iniekcji zwrócono uwagę na fakt, że we wszystkich krajach znaczna liczba osób przyjmujących narkotyki drogą iniekcji żyje z HIV i HCV przez co podlega ciągłemu narażeniu na wiele niekorzystnych czynników ryzyka, które potęgują problemy zdrowotne. Autorzy ww. przeglądu systematycznego wskazują, że wśród osób zażywających dożylnie dopalacze zarejestrowano zakażenia HCV w 179 z 206 krajów lub terytoriów, które obejmują 99% populacji w wieku 15-64 lat, co stanowi wzrost o 31 krajów (głównie w Afryce Subsaharyjskiej i na Wyspach Pacyfiku) od przeglądu w 2008 r. co tym samym podkreśla skalę zjawiska.



UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM

W przypadku zaś pacjentów przyjmujących mefedron z heroiną w porównaniu do pacjentów uzależnionych od samej heroiny, u nieco większego procenta pacjentów stwierdzono występowanie zakażenia HCV. Dodatkowo przyjmowanie mefedronu z benzodiazepinami jest istotnie statystycznym predyktorem zakażenia HCV. Uwagę Autora zwrócił również fakt, że w grupie pacjentów przyjmujących mefedron z poszczególnymi substancjami psychoaktywnymi, u większego procenta osób występowało zakażenie HCV niż u pacjentów przyjmujących tego typu substancje, tj. bez mefedronu. Co więcej w poszczególnych grupach osób zakażonych HCV poziom obu enzymów wątrobowych (ALT i AST) okazał się być istotnie statystycznie wyższy w porównaniu do tych samych grup osób, lecz bez współistniejącego zakażenia HCV. Osoby uzależnione od heroiny i jednocześnie zakażone HCV uzyskały wyższy poziom aminotransferazy alaninowej niż osoby przyjmujące mefedron z heroiną, zakażone HCV. Przy nieuwzględnianiu zakażenia HCV nie występowały istotne statystycznie różnice pomiędzy pacjentami uzależnionymi od alkoholu, a tymi, którzy łączyli go z mefedronem. Przeprowadzone przez Autora analizy wykazały, że to nie mefedron, lecz zakażenie HCV jest istotnym statystycznie czynnikiem, mającym wpływ na podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych. Wirusowe zapalenie wątroby typu C jest ważnym problemem medycznym, na który poza wynikami badań, które uzyskał Autor wskazują również światowej rangi przeglądy systematyczne prowadzone na dużej kohorcie osób co tym samym potwierdza skalę zjawiska i potrzebę globalnej reakcji na ww. problem. Niecharakterystyczny, często wręcz „niemy” przebieg kliniczny, a co za tym idzie późne rozpoznanie powodują stopniowe niszczenie hepatocytów przez wirusa, prowadząc ostatecznie do marskości, której groźne powikłania są niejednokrotnie pierwszym objawem trwającego od wielu lat zapalenia. Typową cechą zakażeń powodowanych przez wirusa HCV jest uszkodzenie miększu wątroby, co w konsekwencji może prowadzić do niewydolności lub marskości wątroby.

W odpowiedzi na stosowaną polifarmakoterapię, a zarazem niedostateczną znajomość skutków ubocznych nadużywania substancji psychostymulujących rozpowszechnienie stosowania farmakologicznych aplikacji w codziennej pracy psychiatrów wskazuje na konieczność szerokiej ich promocji i intensywnej edukacji środowiska psychiatrycznego w tym zakresie. W odpowiedzi na występujący problem o charakterze społecznym Autor opublikował pracę: *The pharmacological basis of drug interactions: an aspect overlooked in psychiatry*. *Lancet Psychiatry*. 2019, 6(12): 984, w której oszacował, że koszt tego kryzysu do 2030 roku wyniesie 16 bilionów dolarów natomiast działania niepożądane związane z różnego rodzaju interakcjami lekowymi przyniosą wiele strat zdrowotnych oraz przyczynią się do zwiększonej ilości hospitalizacji pacjentów oraz ich zgonów na całym świecie. Przyjmowanie wielu leków jednocześnie bezpośrednio przed hospitalizacją szacuje się na 20-60%, różnie w różnych krajach i ma ono związek z ponownymi hospitalizacjami dlatego wiedza na temat konsekwencji występowania



UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM

interakcji lekowych jest kluczowa dla planowania procesu farmakoterapii nie tylko w psychiatrii. Poznanie rzeczywistej skali tego zjawiska w grupie osób przyjmujących nowe substancje psychoaktywne podkreśla wagę wspólnego wysiłku środowiska medycznego na rzecz poprawy jakości farmakoterapii.

W związku z wzrastającą liczbą zatruć w 2018 roku z powodu nadużywania mefedronu z innymi substancjami psychoaktywnymi [CBOS styczeń 2009. Młodzież a substancje psychoaktywne. D.M.Wood. Substance Use & Misuse. 2009; 44, 1495-1502, oraz CBOS 2018 Artur Malczewski, Polska młodzież A.D. 2018, a substancje psychoaktywne.] istnieje wyraźna potrzeba zwrócenia uwagi społeczeństwa na skalę problemu i potrzebę wprowadzenia zapisów ustawowych, a co za tym idzie specjalnych sankcji karnych za wszelkie nadużycia z tym związane. Obecnie nie ma aktu prawnego, który regulowałby kwestię badania pracowników na okoliczność zażywania narkotyków. Ustawodawca uregulował jedynie zagadnienia związane z kontrolą trzeźwości. Zgodnie z art. 16 ust. 1 ustawy o wychowaniu w trzeźwości i przeciwdziałaniu alkoholizmowi zabronione jest wnoszenie napojów alkoholowych m.in. na teren zakładów pracy. Przeprowadzone przez Pana Doktora Michała Ordaka analizy statystyczne dot. badania osób hospitalizowanych z powodu nadużywania mefedronu z innymi substancjami psychoaktywnymi podkreślają istotną wartość badań klinicznych wykorzystujących dane medyczne pacjentów, w szczególności w stosunku do badań prowadzonych na modelach zwierzęcych czy kulturach tkankowych, które w rzeczywistej sytuacji klinicznej rzadko kiedy mają zastosowanie.

Po przeczytaniu autoreferatu Pana doktora Michała Ordaka pragnę złożyć wniosek do Centralnej Komisji ds. Stopni i Tytułów Naukowych o wyróżnienie rozprawy habilitacyjnej dr Michała Ordaka (analityka medycznego, diagnosty laboratoryjnego), która pokazuje, że mimo, że większość dopalaczy nie została jeszcze przebadana a tym samym nie ma ich na liście substancji zakazanych analizy danych medycznych pacjentów oddziałów toksykologicznych oraz psychiatrycznych, którzy trafiają do szpitala z powodu ich stosowania w najlepszy sposób uzasadnia prowadzenie dalszych prac z tym związanych, a co za tym idzie niesie potrzebę wprowadzenia tzw. rejestrów rządowych specjalistycznych analiz danych medycznych pacjentów oddziałów psychiatrycznych czy toksykologicznych, które nie są prowadzone w Polsce praktycznie w ogóle albo prowadzone są w znikomym procencie. W praktyce klinicznej problemem jest ustalenie właściwych metod diagnostycznych oraz standardów leczenia i postępowania w stanach nagłych spowodowanych działaniem nowych substancji psychoaktywnych. Jak dotąd brak jest prostych do wykonania specyficznych testów na obecność NPS w materiale biologicznym pacjentów, brak jest także swoistej metody postępowania terapeutycznego przy zatruciach tymi substancjami.

Bazy medyczne danych pacjentów powinny być z założenia projektowane przez wyszkolony do tego celu personel, w szczególności dot. diagnostów laboratoryjnych,



UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI COLLEGIUM MEDICUM

którzy niejednokrotnie analizując wyniki badań laboratoryjnych we współpracy z klinicystami, zajmują się edukacją swoich kolegów klinicystów na temat poprawnego tworzenia baz danych medycznych, kolejno konstrukcją modeli statystycznych w oparciu o posiadaną wiedzę medyczną, wreszcie wykonują ogrom prac związanych z analizą danych medycznych gromadzonych przez ośrodki kliniczne latami, aby móc w wyniku prowadzonych analiz wyciągnąć poprawne wnioski, które pozwolą na efektywną opiekę nad pacjentem przez samego klinicystę, który często nie jest w stanie wyciągnąć obiektywnych, opartych o dowody naukowe wniosków, w szczególności w obszarze psychiatrii, w której do tej pory ocena kliniczna ma w głównej mierze charakter wysoce subiektywny.

Istotę prowadzonych przez Pana Doktora Michała Ordaka badań podkreśla ostatnia z cyklu prac na temat potrzeby zwiększenia świadomości farmakoterapii wśród Psychiatrów z całego świata: *J Clin Med.* 2021, 10(10):2185. Wyniki tej pracy pokazują, że kryzys zdrowia psychicznego pogłębia się w znaczący sposób, zaś systemy opieki zdrowotnej nie odpowiadają na niego prawidłowo. Pan dr Ordak w toku prowadzonych analiz oszacował, że koszt tego kryzysu do 2030 roku wyniesie 16 bilionów dolarów. Poza finansowymi obciążeniami występowanie różnego rodzaju interakcji lekowych na skutek terapii wielolekowych jest przyczyną zwiększonej ilości hospitalizacji pacjentów. W chwili obecnej polipragmazja jest poważnym problemem zdrowia publicznego, gdyż klinicznie prowadzi do zmniejszonej skuteczności farmakoterapii, rozwoju ciężkich działań niepożądanych leków co generuje znaczne koszty na opiekę zdrowotną. Przyczyną jednoczesnego przepisywania wielu leków mogą być choroby współistniejące. Obecnie walka z polipragmazją jest jednym z ważnych celów związanych z opieką medyczną ponieważ stanowi ona główny czynnik ryzyka działań niepożądanych leków. W celu zminimalizowania polipragmazji konieczne jest racjonalne przepisywanie leków wraz z optymalizacją farmakoterapii w oparciu o restrykcyjne listy dostępne publicznie. Wiedza na temat konsekwencji występowania interakcji lekowych jest kluczowa dla planowania procesu farmakoterapii. Niestety, tak jak dr Ordak wskazał w opublikowanym na łamach *Lancet Psychiatry* artykule, częstość korzystania z tego typu baz w psychiatrii jest wręcz znikoma co może być jednym z ważniejszych czynników sprzyjających ponownym hospitalizacjom badanych osób, czy też utrudniającym uzyskanie efektu terapeutycznego stosowanych leków przeciwpsychotycznych. Obecnie panująca pandemia COVID-19 podkreśla potrzebę tego typu działań, w szczególności kiedy działania niepożądane spowodowane interakcją leków psychotropowych z lekami stosowanymi w leczeniu pacjentów chorych na COVID-19 są coraz częściej rejestrowane. W prowadzonym przez Pana dr Ordaka badaniu wzięło udział 2146 psychiatrów z całego świata, tj. Europy (n = 771), Ameryki Południowej (n = 251), Ameryki Północnej (n = 398), Australii (n = 109), Afryki (n = 145) oraz Azji (n = 472). Celem prowadzonych badań było



UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM

zbadanie efektywności baz interakcji lekowych stosowanych przez psychiatrów na świecie. Drugim celem natomiast było ukazanie badanej grupie psychiatrów, jak bardzo pożyteczne jest korzystanie z baz interakcji lekowych w ich codziennej pracy, w celu zwiększenia skuteczności stosowanego leczenia. Klinicyści wypełniali ankietę, w której m.in. zawarte były pytania dotyczące opisów przypadków udzielając odpowiedzi dwukrotnie. Za drugim razem psychiatrzy odpowiadali na te same pytania po skorzystaniu z ogólnodostępnej w Internecie bazy interakcji lekowych Medscape, w której mogli sprawdzić czy w opisanych przypadkach wystąpiły niebezpieczne interakcje lekowe, czy też nie. Takie podejście umożliwiło sprawdzenie efektywności tego typu bazy poprzez ocenienie czy wybrano właściwą odpowiedź, czyli taką która charakteryzuje się najmniejszym ryzykiem wystąpienia w przedstawionych opisach przypadków niebezpiecznej interakcji lekowej. Opisy przypadków dotyczyły pacjentów przyjmujących nowe substancje psychoaktywne (wliczając w to mefedron oraz efedron). Niestety mediana procenta udzielonych poprawnych odpowiedzi przed skorzystaniem z bazy interakcji farmakologicznych dla większości kontynentów wynosiła jedynie 20, podczas kiedy na pytania dotyczące zastosowania odpowiedniej farmakoterapii w grupie pacjentów przyjmujących nowe substancje psychoaktywne, mediana wzrosła aż do stu procent. Procent udzielonych poprawnych odpowiedzi w badanej grupie psychiatrów przed oraz po skorzystaniu z bazy interakcji farmakologicznych potwierdził wcześniejsze obserwacje Pana dr Ordaka, które zostały opublikowane na łamach Lancet Psychiatrii dowodząc, że jedynie niespełna 14 procent przebadanych psychiatrów z całego świata zna nazwy oraz korzysta z baz interakcji farmakologicznych w swojej codziennej pracy. Jednak już po jednokrotnym skorzystaniu z bazy interakcji farmakologicznych niemal wszyscy badani psychiatrzy z poszczególnych kontynentów wyrazili zainteresowanie tego typu bazą (>98%), jak również stwierdzili, iż jest ona skuteczna w optymalizacji farmakoterapii pacjentów psychiatrycznych (100%). Zainteresowanie korzystaniem z baz interakcji lekowych wyrażali w większym procencie psychiatrzy w wieku poniżej 61 roku życia w porównaniu do swoich starszych kolegów. Co istotne wyniki zaprezentowane przez autora są bardzo ważne, gdyż tego typu badania w dziedzinie psychiatrii prowadzone są bardzo rzadko, a publikacje na ten temat pojawiają się sporadycznie. Wysokie zainteresowanie bazą interakcji farmakologicznych przez samych psychiatrów po jej zastosowaniu oraz opinia, iż jest ona bardzo użyteczna w codziennej pracy z pacjentami psychiatrycznymi, wskazuje na potrzebę wdrażania tego typu rozwiązań w środowisku lekarskim szczególnie dzisiaj w dobie pandemii COVID-19, oraz toczącej się wojny na Ukrainie, sytuacji potęgujących kryzys zdrowia psychicznego na świecie. Zwiększona świadomość istnienia istotnych klinicznie interakcji w grupie pacjentów stosujących leki psychotropowe może pomóc psychiatrom w osiągnięciu optymalnych wyników terapeutycznych u pacjentów w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej. Podjęty przez autora problem można rozpatrywać szeroko, również jako potrzeba



UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM

wprowadzania zasadniczych zmian w nauczaniu farmakologii dla lekarzy, diagnostów jak i farmaceutów na uczelniach medycznych. Jak wynika z przeprowadzonych przez Pana dr Ordaka badań zasadniczym elementem edukacji farmakologicznej, farmaceutów, lekarzy i diagnostów poddających ocenie laboratoryjnej materiał biologiczny pacjentów pod kątem zmian w metabolizmie pracy narządów wywołanych przez stosowane leczenie powinno być zwiększenie wiedzy personelu medycznego w zakresie następstw stosowanej farmakoterapii i unikania niepożądanych interakcji lekowych poprzez świadome korzystanie z baz interakcji lekowych.

Celem ostatniej prezentowanej przez Pana dr Michała Ordaka w rozprawie habilitacyjnej pracy było zwrócenie uwagi na problem encefalopatii manganowej związanej z nadużywaniem efedronu. Wyniki obserwacji Autora wskazują, że w latach 2010-2017 następował coroczny wzrost częstości hospitalizacji pacjentów przyjmujących produkowany metodą domową efedron, zwany także metkatynonem. Problem wydaje się również istotny ponieważ dotyczył między innymi osób będących w wieku gimnazjalnym oraz licealnym. Do produkcji tej substancji psychoaktywnej dochodzi na wskutek łączenia leków zawierających pseudoefedrynę (m.in. Sudafed) z nadmanganianem potasu i kolejnego wytrącania produktu końcowego kwasem octowym. Toksyczność powstałej substancji zależy od proporcji użytych składników oraz czasu trwania poszczególnych etapów produkcji. Długotrwałe stosowanie zawierającego związku manganu efedronu może doprowadzić do powstania encefalopatii efedronowej (*sensu stricto* manganowej), na którą składają się objawy pozapiramidowe, niestabilność postawy, zespół rzekomoopuszkowy, zaburzenia poznawcze oraz afektywne zmiany osobowości związane z dysfunkcjami podkorowymi i czołowymi. Na skutek przyjmowania kolejnych dawek efedronu dochodzi do kumulacji jonów manganu oraz ich wolnego wydalania wraz z moczem, w wyniku czego u pacjentów przez dłuższy okres czasu jest obserwowane działanie neurotoksyczne. Poziom jonów manganowych w moczu w porównaniu do krwi jest znacząco mniejszy, co oznacza, że mangan jest bardzo powoli eliminowany z organizmu. Mechanizm neurotoksyczności jonów manganu polega na generowaniu stresu oksydacyjnego, powodowaniu dysfunkcji mitochondriów oraz zaburzeń w układach neuroprzekazników, głównie dopaminergicznym oraz glutaminergicznym. Podjęty problem Autor rozwinął w kolejnej swojej pracy, będącej meta-analizą dotyczącą całościowego zobrazowania problemu encefalopatii manganowej u pacjentów przyjmujących efedron produkowany metodą domową, z uwzględnieniem stosowanej u nich farmakoterapii. W wyniku przeprowadzonych zestawień okazało się, że w grupie osób ze średnim bądź też znacznym nasileniem zaburzeń chodu/mowy/pisma poziom manganu był wyższy w porównaniu do pacjentów z niższym stężeniem tego mikroelementu. Osoby z poziomem jonów manganowych wyższym niż 250 nmol/L wykazywały cięższe zaburzenia chodu, mowy oraz pisma. Badania neuroobrazowe są zalecane jako



UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM

określające stopień zmian w mózgu tych pacjentów. Istotne jest jednak, aby planowane badania obrazowe z kontrastem tj. gadolin, jod wykonywać najwcześniej 4 dni przed planowanym badaniem MRI czy CT, gdyż zakłócają one uzyskany wynik dotyczący faktycznego stężenia manganu. Ma to prawdopodobnie związek z zawyżaniem stężenia jonów manganu przez zastosowany środek kontrastowy. Należy pamiętać, że pacjenci z encefalopatią manganową często są poddawani skanom MRI celem oceny ich stanu klinicznego. W związku z tym trudno jest określić u przebadanych pacjentów czas wykonania MRI, pobrania materiału biologicznego, jak również uzyskać informację na temat tego czy zastosowano kontrast, czy też nie. Przyszłe wysiłki powinny koncentrować się na dodatkowych aspektach, z których bardzo istotny wydaje się wysiłek zmierzający do faktycznej oceny stanu klinicznego pacjentów pod kątem rzeczywistego stężenia jonów manganowych. W obecnej sytuacji budzić wątpliwość może fakt stosowania subiektywnej oceny klinicznej ciężkości zaburzeń występujących u pacjenta. Istotne również z punktu widzenia wiarygodnej oceny końcowej stanu pacjenta wydaje się co najmniej kilkukrotne dokonanie pomiarów jonów manganowych w trakcie stosowanego leczenia pacjentów przyjmujących efedron, a co za tym idzie odniesienie uzyskanych wyników oceny laboratoryjnej do stanu klinicznego pacjenta. Taka grupa pacjentów posiada zazwyczaj złożoną historię nadużywania substancji psychotropowych, które mogą obejmować także wiele innych związków mogących wywołać zespół parkinsonowski, chociażby metamfetamina. Z tego powodu, na co w swojej dysertacji zwraca uwagę Pan doktor Michał Ordak powinna być ona równolegle monitorowana.

Podsumowując przedstawione przez habilitanta osiągnięcia prowadzonych prac stanowią znaczący wkład w rozwój dyscypliny. Wszystkie przeprowadzone w ramach osiągnięcia badania zawierają znaczący udział elementów nowych.

Szczególne zainteresowanie habilitanta skupione było na wykorzystaniu metod statystycznej analizy danych w poszukiwaniu nowych konstruktów wspierających efektywność farmakoterapii w grupie pacjentów nadużywających mefedron oraz efedron. Autor stosował w tym celu różnorodne metody począwszy od analizy mocy testu, testu chi-kwadrat, tworzenia modeli wielowymiarowych, grupowania K-średnich, aż po analizy regresji hierarchicznej.

Wszystkie przeprowadzone w ramach osiągnięcia badania są kontynuacją prac rozpoczętych w trakcie wykonywania przez habilitanta doktoratu w Katedrze i Klinice Psychiatrycznej I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Celem prowadzonych w doktoracie badań była próba sprostowania panujących w piśmiennictwie sprzecznych danych na temat poziomu biopierwiastków u pacjentów uzależnionych od alkoholu. W trakcie odbywania studiów doktoranckich autor napisał również pracę przeglądową dotyczącą roli selenu w patofizjologii uzależnienia od alkoholu, a opisane przez Autora aspekty obejmowały między innymi stężenie analizowanego mikropierwiastka, jak również wskazania do jego suplementacji.



UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI COLLEGIUM MEDICUM

Dodatkowo prezentowane przez autora doniesienia literaturowe na szeregu krajowych i międzynarodowych Konferencjach Naukowych dotyczyły roli cynku w patofizjologii oraz leczeniu pacjentów uzależnionych od alkoholu. Aktywność naukowa Pana Michała Ordaka nie ustawała co zaowocowało napisaniem kolejnej pracy przeglądowej związanej z rosnącym w krajach europejskich problemem nowych substancji psychoaktywnych, z których uwagę autora przykuły dwie substancje, tj. mefedron oraz efedron. Zainteresowanie efedronem wynikało z narastającej częstości hospitalizacji młodych pacjentów produkujących w warunkach domowych tą substancję. Poza typowymi objawami występującymi w tej grupie pacjentów, dr M. Ordak poświęcił więcej uwagi najpoważniejszym zaburzeniom, związanym z przyjmowaniem efedronu, mianowicie encefalopatii manganowej, zwanej także „efedronową” co stanowiło trzon jego autorskich badań, będących przedmiotem niniejszego osiągnięcia naukowego. Zwieńczeniem pracy twórczej dr Michała Ordaka było uzyskanie grantu Narodowego Centrum Nauki w ramach konkursu MINIATURA 5 (Nr DEC-2021/05/X/NZ7/00929) pt.: „Wybrane markery hepatotoksyczności w grupie pacjentów przyjmujących mefedron z innymi substancjami psychoaktywnymi.”

Pozostała prowadzona przez Autora działalność naukowa przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora korespondowała do podejmowanej w dalszej perspektywie tematyki badawczej i posiadała związek z poszukiwaniem nowych biomarkerów uzależnienia od alkoholu. Badane wskaźniki obejmowały ocenę poziomu beta-heksozaminidazy (beta-Hex), a także mózgowego czynnika neurotroficznego (BDNF) jako biomarkerów ryzyka nadużywania alkoholu.

Entuzjazm naukowy habilitanta nie ustawał czego dowodem jest również szeroko pojęta działalność organizacyjna związana z kierowaniem Kołem Naukowym „SKN Wistar”, działającym przy Zakładzie Farmakodynamiki Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. W efekcie prowadzonej działalności organizacyjnej powstała praca przeglądowa dotycząca roli magnezu w patofizjologii schizofrenii, dr Ordak wygłosił wykład pt.: „Magnez, a depresja - skąd ta sprzeczność wyników?”, podczas którego zwrócił uwagę na niejednoznaczność danych dotyczących stężenia magnezu w jednostkach psychiatrycznych oraz napisał artykuł, który został opublikowany w czasopiśmie General Hospital Psychiatry (Gen Hosp Psychiatry. 2018 Mar-Apr;51:136), poruszający zagadnienia związane z oceną poziomu magnezu w psychiatrii. Całością tego aspektu aktywności zawodowej został nagrodzony przez Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego Zespołową Nagrodą Dydaktyczną II Stopnia.

Doświadczenie naukowe habilitanta to pobyt w zespole Prof. dr hab. Ewy Bułskiej, dyrektora Centrum Nauk Biologiczno-Chemicznych Uniwersytetu Warszawskiego, Profesora dr hab. Marka Wesołowskiego, Kierownika Katedry i Zakładu Chemii Analitycznej Wydziału Farmaceutycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Pani doktor Elżbiety Muszyńskiej adiunkta z Zakładu Biologii Medycznej Uniwersytetu



UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM

Medycznego w Białymstoku, Katedry i Kliniki Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Doświadczenie badawcze zdobywał również realizując projekty badawcze międzynarodowe i krajowe jako ekspert biostatystyki. Z pewnością przyczyniły się one do odpowiedniego ukierunkowania młodego badacza jakim był wówczas doktor Ordak. Za wyniki pracy badawczej był wielokrotnie nagradzany począwszy od wyróżnienia wystąpienia ustnego na XIV Zjeździe Polskiego Towarzystwa Magnezologicznego, uzyskania medialnej nagrody na Kongresie Zdrowia Publicznego, a także tytułu Innowatora Mazowsza 2020, po nagrody Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (II i III^o) za osiągnięcia naukowe w latach 2016, 2017, prestiżowy tytuł Supertalentu w Medycynie 2020 za wdrażanie uzyskanych wyników badań po tytuł ISI (International Statistical Medicine) Elected Member za poprawę jakości światowej biostatystyki oraz wdrażanie związanej z tym wiedzy celem poprawy jakości życia ludzkiego.

Oceniając osiągnięcia pozanaukowe habilitanta chciałabym podkreślić jego działalność dydaktyczno-organizacyjną, a szczególnie zaangażowanie w działalność wolontarystyczną, związaną z wsparciem merytorycznym jako recenzent statystyczny w prestiżowych czasopismach z listy filadelfijskiej czy doradca statystyczny w licznych jednostkach urzędowych, jak np. Instytut Wymiaru Sprawiedliwości czy System Ochrony Zdrowia w zakresie przeprowadzania analizy statystycznej. Nie bez znaczenia pozostaje również Jego działalność obywatelska, związana z nauczaniem biostatystyki na kierunkach medycznych. Warty podkreślenia jest również fakt, że na świecie wśród pracowników ochrony zdrowia poziom wiedzy statystycznej jest znikomy co przekłada się na wiarygodność opieki zdrowotnej, a co za tym idzie niejednokrotnie na wartość decyzji klinicznych. Statystyka medyczna odgrywa bowiem bardzo istotną rolę w praktyce medycznej opartej na dowodach - *Evidence Based Medicine*, na każdym etapie naukowego badania biomedycznego. Pozwala konstruować właściwą diagnozę, rokowanie czy terapię a zatem jest nieodłącznym elementem procesu uczenia się przez całe życie, w którym właściwa opieka nad pacjentami staje się dobrem najwyższym. Choć w badaniach klinicznych analiza danych jest wykorzystywana na każdym etapie, począwszy od zaplanowania wielkości próby po konstrukcję modelu statystycznego, analizę i interpretację uzyskanych danych, nie bez znaczenia staje się jej coraz powszechniejsze wykorzystanie we wszystkich innych aspektach życia ludzkiego m.in. związanych z przemysłem zbrojeniowym czy gospodarczym, wspierając politykę pro jakościową Państwa.

Biorąc pod uwagę powyższe uważam, że habilitant posiada dorobek naukowy, który wskazuje na duże doświadczenie i wiedzę w obszarze badawczym dotyczącym farmakoterapii w grupie pacjentów nadużywających mefedron oraz efedron. Skład dysertacji wskazuje na samodzielność i skuteczność w wyborze celi badawczych, planowaniu badań oraz analizie uzyskanych wyników przez habilitanta. Potrafi także



UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM

przekazywać swoją wiedzę w procesie dydaktycznym. Niewątpliwie duża wiedza ogólna i umiejętne jej przekazywanie predysponują habilitanta do samodzielnej pracy i uzyskania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne. Wnioskuje więc do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w związku ze spełnieniem przez Pana Doktora Michała Ordaka wszystkich wymogów ustawowych artykułu 219 Ustawy 2.0 z dnia 20 lipca 2018 roku o nadanie Mu tytułu doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne. Jednocześnie w związku z wysokim poziomem prowadzonych badań, biorąc pod uwagę skalę podejmowanych problemów oraz zakres i jakość prowadzonych badań zwracam się z prośbą do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o wyróżnienie rozprawy habilitacyjnej Pana dr Michała Ordaka.

Kraków, dn. 30.03.2022

Zakład Diagnostyki Medycznej UJ CM

dr hab. Wiergnia Krzyściak
adiunkt