



UNIVERSITAS
JAGELLONICA
CRACOVIENSIS

Autoreferat

13 lipca 2015

Wojciech Jawień

Zakład Farmakokinetyki i Farmacji Fizycznej
Wydział Farmaceutyczny

1

Dane osobowe

Wojciech Jawień, syn Stanisława, ur. 1 lutego 1957 r. w Krakowie.

Wykształcenie, posiadane dyplomy i stopnie naukowe

- 1981 Ukończyłem studia z fizyki na Wydziale Matematyczno-Fizycznym Uniwersytetu Jagiellońskiego, specjalność: zastosowania fizyki. Obronilem pracę magisterską pt. *Konstrukcja translatora rozszerzalnego języka programowania symbolicznego opartego o Lisp* i uzyskałem tytuł zawodowy magistra fizyki.
- 1990 Przedstawiłem pracę doktorską pt. *Koncepcja komputerowego systemu informacji o leku posiadającego cechy systemu ekspertowego w zakresie leków krążeniowych*. Na tej podstawie Rada Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej im. Mikołaja Kopernika w Krakowie nadała mi stopień naukowy doktora nauk farmaceutycznych.

Przebieg zatrudnienia

Pracę podjąłem w roku 1981. Nie zmieniałem miejsca zatrudnienia, ale zmieniła ono nazwę. Tak więc zaczynałem jako pracownik naukowo-techniczny w Zakładzie Chemii Fizycznej Akademii Medycznej im. Mikołaja Kopernika w Krakowie a teraz jestem starszym wykładowcą w Zakładzie Farmakokinetyki i Farmacji Fizycznej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.

Chronologia:

1981 – 1984	pracownik naukowo-techniczny
1982 – 1983	służba wojskowa
1984 – 1990	asystent
1990 – 2005	adiunkt
od 2005	starszy wykładowca

Osiągnięcie stanowiące podstawę postępowania habilitacyjnego

Jako osiągnięcie naukowe stanowiące podstawę postępowania habilitacyjnego [wg litery art. 16 ust. 2 Ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.)] przedstawiam sześć publikacji tworzących cykl pt. *Statystyczne i obliczeniowe aspekty badania dostępności biologicznej i biorównoważności leków*.

4.1 Wykaz publikacji składających się na osiągnięcie

Wskaźniki bibliometryczne, których zastosowanie może budzić wątpliwości (np. dotyczące numeru czasopisma poświęconego konferencji) oznaczono gwiazdką i nie uwzględniono w ocenach sumarycznych.

- [1H] Jawień, W. A method for statistical comparison of bioavailability when only one concentration-time point per individual is available. *Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **30**:484, 1992. **IF=0.756***.
- [2H] Jawień, W. On continuity of integration methods for AUC. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **26**:125–130, 1998. **IF=1.477**.
- [3H] Jawień, W. Variability of the model independent AUC. The one sample per individual case. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **27**(4):437–464, 1999. **IF=1.076**. **MNiSW 9**.

- [4H] Jawień, W. When is a metric not a metric? Remarks on direct curve comparison in bioequivalence studies. *J. Pharmacokin. Pharmacodyn.*, **36**:261–279, 2009. **IF=2.055**. **MNiSW 15**.
- [5H] Jawień, W., Majcherczyk, J., Kulza, M., Florek, E. i Piekoszewski, W. How to combine non-compartmental analysis with the population pharmacokinetics. A study of tobacco smoke's influence on the bioavailability of racemic citalopram in rats. *Pharmacol. Rep.*, **65**(2):517–524, 2013. **IF=2.165**. **MNiSW 25**. **IC=26.43**.
- [6H] Jawień, W. Searching for an optimal AUC estimation method — a never-ending task? *J. Pharmacokin. Pharmacodyn.*, **41**(4):655–673, 2014. **IF=1.856**. **MNiSW 20**.

Łączny *impact factor* tych prac wynosi 8,629, punktacja MNiSW 69, *Index Copernicus* 26,43.

4.2 Omówienie celu wymienionych prac i uzyskanych wyników

Farmakokinetyka wyróżnia się wśród nauk medycznych posiadaniem solidnych podstaw matematycznych. Pojęcia tej dyscypliny są precyzyjnie zdefiniowane, a wykorzystanie nowoczesnych metod statystyki, analizy matematycznej i analizy numerycznej doprowadziło do sformułowania wielu ważnych praw. Zapotrzebowanie ze strony badań farmakokinetycznych, szczególnie z zakresu farmakokinetyki populacyjnej spowodowało nawet rozwój pewnych metod statystycznych.

Paradoksalnie, znajdujące się na styku farmakokinetyki, biofarmacji i technologii postaci leku pojęcie dostępności biologicznej nie jest już tak jednoznaczne. Z jednej strony ma to być *stopień i szybkość, z którymi aktywny składnik ... wchłania się z produktu leczniczego, stając się dostępnym w miejscu działania* [9], przy czym wcale nie jest jasne jak matematycznie wyrazić szybkość [10–12], ani nawet jak interpretować zawarty w definicji spójnik 'i'. Z drugiej strony, dokładnie ta sama nazwa bywa używana w odniesieniu do parametru F , czyli wchłanianego ułamka dawki. Współistnienie pojęć dostępności biologicznej względnej i bezwzględnej jest przy tym zamieszaniem drobnostką.

Nie lepiej przedstawia się problem biorównoważności. Biorównoważność preparatów farmaceutycznych odgrywa fundamentalną rolę w procesie rejestracji leków generycznych. Procedura dowodzenia biorównoważności jest więc ściśle określona przez instytucje nadzorujące obrót lekami. Nie oznacza to jednak, że między środowiskiem naukowym, administracją i przemysłem farmaceutycznym panuje zgoda w odniesieniu do przyjętych rozwiązań. Dość zauważyć, że FDA przez dziesięciolecia (do 1987) zalecała przy dowodzeniu biorównoważności nieprawidłowe postępowanie statystyczne [13].

W obrębie badań nad dostępnością biologiczną i biorównoważnością jest więc jeszcze miejsce dla badań o charakterze matematyczno-statystycznym. Omawiane prace podejmują kilka kierunków takich badań.

4.2.1 Porównywanie dostępności biologicznej w przypadku destrukcyjnego pobierania próbek [1H, 3H]

Litera H po numerze odnośnika wskazuje, że cytowana praca składa się na osiągnięcie; sufiks 'd' oznacza inne prace z jego dorobku; numery bez sufiksu odsyłają do prac innych autorów.

AUC – area under the curve – pole pod krzywą stężenie-czas; $AUC = \int_0^T C(t)dt$, gdzie T – czas między dawkami lub $T = \infty$.

Praca [1H], a częściowo także [3H], wyrastają z czysto praktycznego pytania: Jak określić zmienność parametru AUC (podstawowego miernika dostępności biologicznej) i jak przeprowadzić na jego temat wnioskowanie statystyczne w przypadku destrukcyjnego pobierania próbek?

Przed pytaniem tym stanąłem, gdy w 1988 r. otrzymałem zlecenie opracowania wyników porównania dostępności biologicznej dwóch preparatów farmaceutycznych. Badania były przeprowadzone na szczurach i każde zmierzone stężenie pochodziło od innego osobnika. Zapoznawszy się z niektórymi opracowaniami wyników podobnych badań [14–16], doszedłem do przekonania, że nie można akceptować proponowanego tam rozwiązania. Polegało ono na porównywaniu testem t -Studenta oznaczeń uzyskiwanych w poszczególnych punktach czasowych. Nie jest bowiem wcale jasne jak interpretować wyniki w hipotetycznej sytuacji, gdy w niektórych punktach różnice są nieistotne, w innych pierwszy lek ma istotnie wyższe stężenia, a w jeszcze innych istotnie wyższe są stężenia drugiego leku.

Jeśli sprowadzić zadania porównywania dostępności biologicznej i dowodzenia biorównoważności do wykonania odpowiednich testów statystycznych dla parametru AUC , to konieczne jest wyestymowanie miar położenia i rozproszenia dla tego parametru w obu grupach.

W przypadku ultrazadkich danych można to zrobić metodami farmakokinetyki populacyjnej, ale wtedy konieczne jest przyjęcie konkretnego modelu farmakokinetycznego. Druga możliwość polega na użyciu uśrednionych stężeń i zastosowaniu do nich metody trapezów oraz wykorzystaniu estymat odchyłeń standardowych w każdym z n punktów czasowych.

$$\widehat{AUC} = \sum_{i=1}^n a_i \bar{C}_i, \quad (4.1)$$

gdzie $\bar{C}_i = \frac{1}{n_i} \sum_{j=1}^{n_i} C_{ij}$ jest średnim stężeniem wyznaczonym w czasie t_i , natomiast współczynniki a_i , w przypadku metody trapezów są określone następująco:

$$a_1 = \frac{t_2 - t_1}{2}; \quad a_n = \frac{t_n - t_{n-1}}{2}; \quad a_i = \frac{t_{i+1} - t_{i-1}}{2}, \quad i = 2, \dots, n-1.$$

Estymator to funkcja próby służąca oszacowaniu pewnej nieznannej wielkości. Metody całkowania numerycznego nazywane bywają kwadraturami.

Tak określony estymator jest obciążony błędem kwadratury (w tym wypadku metody trapezów). Problem błędu kwadratur jest rozważany w innej pracy prezentowanego cyklu [6H]. W omówieniu artykułów [1H, 3H] symbol AUC będzie odtąd interpretowany jako wartość oczekiwana estymatora 4.1.

Wykorzystanie prawa przenoszenia błędów [17] prowadzi do następującego wzoru na estymator wariancji \widehat{AUC} :

$$s_{\widehat{AUC}}^2 = \sum_{i=1}^n a_i^2 \frac{s_i^2}{n_i}, \quad (4.2)$$

gdzie s_i^2 są nieobciążonymi estymatorami wariancji C_i .

Dla hipotezy statystycznej $H_0 : AUC = AUC_0$ naturalnym wydaje się przyjęcie statystyki testowej

$$\tau = \frac{\widehat{AUC} - AUC_0}{s_{\widehat{AUC}}}$$

Gdyby wszystkie a_i były równe (co w przypadku metody trapezów jest jednak niemożliwe) i założyć normalny rozkład błędów, to statystyka ta miałaby rozkład t -Studenta o liczbie stopni swobody: $\nu = (\sum_{i=1}^n n_i) - n$. Jak wynika z badań nad problemem Behrensa-Fishera [18, 19], w przypadku nierównych a_i również można oczekiwać, że rozkład ten będzie zbliżony do rozkładu t , choć z inną (mniejszą) liczbą stopni swobody. Natomiast dla porównywania dwóch profili, czyli dla hipotezy $H_0 : AUC_1 = AUC_2$ można użyć statystyki

$$\tau = \frac{\widehat{AUC}_1 - \widehat{AUC}_2}{s_\delta},$$

gdzie $s_\delta^2 = s_{\widehat{AUC}_1}^2 + s_{\widehat{AUC}_2}^2$. Maksymalna liczba stopni swobody wyniesie w tym wypadku $\nu = \nu_1 + \nu_2$.

W pracy [1H] zaproponowałem użycie tej maksymalnej liczby stopni swobody (ν). Powstał więc test liberalny, jednak mniej niż podany w analogicznej pracy Bailera [20], który niezależnie badał ten problem i który zaproponował użycie rozkładu normalnego zamiast rozkładu t .

Wada ta została usunięta w pracy [3H]. Zakres badanych zagadnień został w niej znacznie rozszerzony. Dokonałem klasyfikacji znanych z literatury metod wyznaczania AUC , wyróżniając trzy klasy. Wzory (4.1) i (4.2) są słuszne dla metod będących kombinacją liniową stężeń (klasa LC – *linear combination*), przy czym współczynniki a_i są zdefiniowane w sposób zależny od metody. Dla pozostałych metod podałem przybliżony, ogólny wzór będący analogią dla równania (4.2).

Omówiłem większość znanych metod (w liczbie 14), wyprowadzając wzory (lub tam, gdzie było to bardziej opłacalne podając odpowiedni algorytm).

Pokazałem jak należy postępować w przypadku metod hybrydowych (takich jak np. często stosowana kombinacja liniowej i logarytmicznej metody trapezów). Rozważyłem również problemy ekstrapolacji, zarówno do $t = 0$ jak i $t = \infty$, wskazując, że uwzględnienie ekstrapolacji można traktować jak metodę hybrydową.

Na problem ekstrapolacji do $t = \infty$ zwrócił uwagę Yuan [21], przewidując trudności w przypadku wyznaczania współczynnika wykładniczego λ_z końcowego fragmentu krzywej z tych samych danych, które służą badaniu zmienności AUC . Podane przeze mnie rozwiązanie, choć nie jest wolne od wad, daje jednak prosty sposób uniknięcia tych trudności.

Głównym celem pracy [3H] było rozwinięcie artykułu [1H], czyli znalezienie postępowania statystycznego służącego porównaniu wartości AUC , zarówno w celu wykazania biorównoważności, jak i w sytuacji, gdy badacz chce wykazać różnice w dostępności biologicznej.

Algorytm ten opiera się na spostrzeżeniu, że kładąc we wzorze (4.2) $C_k = 1$ oraz $C_{i \neq k} = 0$ otrzymana się $AUC = a_k$.

W czasie przygotowywania pracy [3H] znalazłem dokładny wzór na rozkład statystyki τ (w szczególnym przypadku, gdy wszystkie n_i są parzyste) i przeprowadziłem szereg symulacji potwierdzających, że rozkład τ jest bardzo bliski rozkładowi t (wyniki te nie zostały jednak zawarte w publikacji, choć były dyskutowane z recenzentem). W związku z tym, postępując wg metody opisanej przez Welcha [19], podałem wzory na przybliżoną liczbę stopni swobody, a także jej ograniczenia dolne i górne.

W celu ilustracji omówionych zagadnień praca [3H] zawiera przykład zastosowania wszystkich przedstawionych metod do danych doświadczalnych podanych we wspomnianej pracy Yuana [21]. Uzyskane dla poszczególnych metod wartości współczynników a_i i estymaty wariancji AUC były zbliżone, a wyniki wnioskowania statystycznego zgodne.

Sytuacja, w której jeden podmiot dostarcza tylko jednego oznaczenia stężenia leku jest powszechnie spotykana, zarówno w badaniach na zwierzętach, jak i w praktyce klinicznej. Przedstawiona praca wskazuje, jak wykorzystać takie wyniki w badaniach dostępności biologicznej.

4.2.2 Nieciągłość i niemonotoniczność hybrydowych metod wyznaczania AUC [2H]

Badając metody hybrydowe, w tym nowe propozycje algorytmów wyznaczania AUC , które pojawiły się w tym czasie [22], zauważyłem, że możliwe jest wystąpienie nieciągłości w zależności AUC od mierzonych stężeń. Nieciągłość ta, na którą wcześniej nie zwrócono uwagi, prowadzi do nieciągłości zarówno współczynników a_i jak i rozkładu prawdopodobieństwa AUC . Wspomniana nieciągłość pojawia się w zaproponowanych przez Purvesa metodach PTTO i funkcji α [22]. Metoda interpolacji odcinkami stabilnych wielomianów sześciennych [23] okazała się nieciągłą i niemonotoniczną. Wady te nabierają znaczenia, gdy użycie wymienionych metod jest częścią wnioskowania statystycznego. Zagadnienia te omówiłem szczegółowo w pracy [2H], podając odpowiednie przykłady.

4.2.3 Praktyczne zastosowanie - badanie wpływu dymu tytoniowego na dostępność biologiczną citalopramu [5H]

Teorię opracowaną w pracach [1H, 3H] miałem ostatnio okazję wykorzystać i zweryfikować uczestnicząc w pracach zespołu badającego wpływ dymu tytoniowego na farmakokinetykę citalopramu u szczurów [7d, 8d]. W pracy [5H] przedstawiamy analizę farmakokinetyczną wyników oznaczania racemicznego citalopramu w czterech grupach szczurów. Dwóm grupom podano ten lek dożyłkowo, u pozostałych zastosowano podanie dootrzewnowe. Dwie spośród tych czterech grup, różniące się drogą podania, poddano działaniu dymu tytoniowego. Zgodnie z przyjętym planem czasowym pobierania próbek dokonano oznaczeń stężenia citalopramu i jednego z jego metabolitów, demetylocitalopramu. Każda próbka pochodziła od innego osobnika.

Analiza wyników przebiegała dwutorowo. W jednym wątku przyjęto model jednokompartментowy z wchłanianiem pierwszego rzędu i liniową eliminacją uwzględniającą zarówno metabolizm jak i wydalanie leku macierzystego i metabolitu. Zastosowano modelowanie efektów mieszanych, uwzględniając w modelu wpływ dymu tytoniowego i oczywiście drogi podania. Odpowiednie obliczenia wykonano przy użyciu programu Monolix (Lixoft, Orsay, Francja) [24]. Drugi wątek opracowania polegał na zastosowaniu do uzyskanych wyników farmakokinetyki niezależnej od modelu [25] i wykonaniu analizy statystycznej w sposób zgodny z opisanym w pracy [3H]. Zaletą pierwszej ścieżki jest możliwość uwzględnienia w jednej analizie obu dróg podania i oznaczeń obu substancji; wadą — konieczność przyjęcia konkretnego modelu, niewątpliwie stanowiącego uproszczenie, zwłaszcza pod względem opisu procesu wchłaniania. Tę wadę niweluje zastosowanie farmakokinetyki niezależnej od modelu, której niedostatkim jest natomiast konieczność przeprowadzenia odrębnych porównań dla różnych dróg podania, oddzielnie dla leku macierzystego i metabolitu.

Obydwie metody pozwoliły zgodnie stwierdzić, że — dla podania dootrzewnowego — dostępność biologiczna citalopramu i jego metabolitu jest istotnie wyższa w grupie poddanej działaniu dymu tytoniowego. Natomiast szybkość wchłaniania w tej grupie była istotnie niższa. Niestety, nie udało się rozstrzygnąć analogicznych hipotez dla podania dożołądkowego, ze względu na niewystarczającą moc testów statystycznych. Omawiana praca pozwala również sformułować wniosek metodyczny: warto, zwłaszcza w przypadku danych rzadkich, równocześnie zastosować analizę farmakokinetyczną niezależną od modelu i modelowanie populacyjne, gdyż w razie uzyskania zgodnych wyników stają się one bardziej wiarygodne.

4.2.4 W poszukiwaniu optymalnych metod wyznaczania AUC [6H]

Omówione dotychczas prace (może z wyjątkiem [2H]) dotyczą ultrazadkiego schematu pobierania próbek — tylko jedno oznaczenie u danego osobnika. W przypadku większej (lecz wciąż niedużej) liczby próbek pobieranych od jednego osobnika określenie indywidualnych wartości AUC staje się bardziej wiarygodne. W tym wypadku nabiera znaczenia optymalne wykorzystanie niewielkiej liczby oznaczeń. Praca [6H] stawia sobie za zadanie wskazanie i zbadanie ogólnej metody postępowania mającej na celu optymalny wybór planu czasowego pobierania próbek i jak najlepsze ich wykorzystanie. Cele te nie są niezależne: wybór czasów oznaczeń zależy od metody estymacji, dlatego obydwie te czynniki są analizowane łącznie. Z teorii estymacji statystycznej wiadomo, że nie istnieją estymatory bezwzględnie optymalne [26]; szukać najlepszego estymatora można jedynie w jakimś podzbiórze estymatorów wybranych przez pewne kryterium. Ponadto ważny jest wybór tzw. funkcji ryzyka służącej porównywaniu estymatorów.

W związku z zaletami kwadratur należących do klasy LC poszukiwania optymalnego estymatora ograniczyłem do tej klasy. Dla zapewnienia ogólności rozważań postanowiłem nie czynić założeń o kształcie statystycznego rozkładu pa-

parametrów farmakokinetycznych, rezygnując tym samym z podejścia bayesowskiego na rzecz naturalnej alternatywy – estymacji minimaksowej. Wymaga ona jedynie określenia zakresu zmienności parametrów farmakokinetycznych.

Nietrafna estymacja jest niekorzystna – powoduje stratę. By móc ją ująć ilościowo wprowadza się funkcję straty. Często przyjmowana jest kwadratowa funkcja straty:

$$L(\hat{Q}, \boldsymbol{\theta}) = \left[\hat{Q} - AUC(\boldsymbol{\theta}) \right]^2,$$

gdzie \hat{Q} jest badanym estymatorem, a $\boldsymbol{\theta}$ oznacza wektor parametrów farmakokinetycznych. Tak zdefiniowana strata jest wielkością losową, nie może więc być podstawą wyboru metody estymacji. Taką rolę spełnia średnia strata, której można się spodziewać. W terminologii statystycznej: wartość oczekiwana straty stanowi kryterium wyboru estymatora. Zależy ona od parametrów modelu i nazywa się ją funkcją ryzyka [26]:

$$R(\boldsymbol{\theta}) = E \left[L(\hat{Q}, \boldsymbol{\theta}) \right].$$

Kwadratura typu LC jest parametryzowana wektorami węzłów \mathbf{t} i wag \mathbf{w} :

$$\hat{Q} = \sum_{i=0}^n w_i C_i$$

gdzie C_i jest stężeniem zmierzonym w czasie t_i . Dla zachowania zgodności symboliki i nazewnictwa z użytymi w omawianej pracy symbol a_i ze wzoru 4.1 zastąpiono przez w_i . Optymalny estymator minimaksowy otrzymujemy przez taki wybór czasów \mathbf{t} i wag \mathbf{w} , aby maksymalne (względem $\boldsymbol{\theta}$) ryzyko było jak najmniejsze. Poszukiwane jest więc następujące minimum:

$$\min_{\mathbf{w}, \mathbf{t}} \max_{\boldsymbol{\theta}} R(\boldsymbol{\theta}) = \min_{\mathbf{w}, \mathbf{t}} \max_{\boldsymbol{\theta}} E \left[\left(\hat{Q} - AUC(\boldsymbol{\theta}) \right)^2 \right].$$

Omawianą pracę można traktować jako kontynuację badań Katz i D'Argenio, którzy wyznaczali optymalny schemat pobierania próbek dla metody trapezów, a dla parametrów farmakokinetycznych przyjęli ustalone wartości [27].

Bieżący problem jest jednak znacznie bardziej złożony obliczeniowo. Minimalizowana funkcja wyznaczana jest na drodze maksymalizacji skomplikowanego wyrażenia i dla powodzenia poszukiwań niezbędna jest pewność, że istotnie znaleziono maksimum globalne. W nietrywialnych problemach optymalizacyjnych o taką pewność trudno; aby się do niej zbliżyć konieczne jest zastosowanie wydajnych algorytmów, które wymagają wyznaczenia pochodnych funkcji celu względem parametrów. Dodatkową trudnością jest prowadzenie na obu poziomach optymalizacji z ograniczeniami.

Przeanalizowałem pięć modeli farmakokinetycznych: równanie Batemana dla podania jednokrotnego i w stanie stacjonarnym, ogólne równanie modelu dwukompartmentowego dla szybkiego podania dożylnego (w tym podanie jednorazowe i stan stacjonarny) oraz dwa modele z nieliniową eliminacją zgodną z

kinetyką Michaelisa-Menten – podanie dożylne i jednorazowe podanie pozaczyniowe.

Pokazałem jak wyznaczyć pochodne funkcji celu na obu poziomach optymalizacji, także w przypadku braku jawnego wzoru opisującego model (tak jest w przypadku modeli nieliniowych). Wskazałem także, jak można zredukować wymiar przestrzeni poszukiwań, tj. liczbę parametrów modelu. Te spostrzeżenia wykorzystałem do implementacji w systemie Matlab (MathWorks, Natick, USA) programu do wyznaczania kwadratur optymalnych w wyżej podanym sensie.

Dzięki tym zabiegom udało się wykonać wszystkie założone obliczenia. Wczesne próby, bez liczenia pochodnych, po trwających nawet kilkanaście dni pracy komputera poszukiwaniach, kończyły się fiaskiem – wyniki były niestabilne.

Optymalne – według kryterium minimaxowego – metody klasy LC mogą więc być wydajnie znajdowane. Dla danych rzadkich i niezbyt wielkiej zmienności są istotnie lepsze od pozostałych badanych metod. Przy większej liczbie oznaczeń (6 i więcej od jednego osobnika) przewaga ta traci na znaczeniu, zwłaszcza przy dużym współczynniku zmienności. Można wtedy używać standardowych narzędzi numerycznych (kwadratury Gaussa-Legendre’a lub Clenshaw-Curtisa), które mają tę zaletę, że nie wymagają określenia przedziałów zmienności parametrów modelu.

Praca nawiązuje też do strategii z ograniczoną liczbą oznaczeń (*limited sampling strategy*) wyznaczania parametru AUC . Strategie te ustalono dla wielu leków, takich jak cyklosporyna [28], czy amlodypina [29], w przypadku których monitorowanie AUC jest ważnym celem terapeutycznym. Przy konstrukcji tych strategii często korzysta się z regresji wielokrotnej, zakładając liniowy charakter zależności AUC od stężeń zmierzonych w arbitralnie wybranych czasach.

Przedstawiona metoda może więc stanowić alternatywę dla metod regresyjnych przy poszukiwaniu strategii wyznaczania parametru AUC dla różnych leków w warunkach ograniczonej liczby oznaczeń.

4.2.5 Porównanie krzywych stężenie–czas jako pomiar odległości [4H]

Parametr AUC odgrywa w farmakokinetyce i biofarmacji bardzo ważną rolę jako miara dostępności biologicznej. Jest podstawowym pojęciem farmakokinetyki niezależnej od modelu. Testy równoważności, niezbędne przy dowodzeniu biorównoważności między lekiem generycznym a innowacyjnym wzorcem, zgodnie z zaleceniami instytucji regulacyjnych [30, 31] obejmują porównywanie AUC .

To zalecenie jest krytykowane przez część środowiska naukowego [32]. Opowenenci wskazują, że zapewnienie zgodności AUC , C_{max} i t_{max} wcale nie zapewnia zgodności przebiegu krzywych stężenie–czas. W zamian proponowane jest bezpośrednie porównywanie kształtu tych profili farmakokinetycznych [10, 11, 32].

W literaturze można znaleźć wiele miar zgodności, albo raczej miar odległości krzywych stężenie–czas. Często zresztą używane jest w odniesieniu do nich określenie metryka. Ponieważ w matematyce nazwa ta ma ściśle określone

Odległością w zbiorze X nazywamy każdą rzeczywistą, nieujemną, dwuargumentową funkcję d spełniającą dla dowolnych x, y, z trzy postulatory:

1. $d(x, y) = 0 \Leftrightarrow x = y$
2. $d(x, y) = d(y, x)$
3. $d(x, y) + d(y, z) \geq d(x, z)$

Często stosowane metryki w zbiorze funkcji ciągłych to

$$d_p(f, g) = \int |f(t) - g(t)|^p dt,$$

gdzie $p \geq 1$ oraz

$$d_{max}(f, g) = \max_t |f(t) - g(t)|$$

Tu wymieniam 11 miar; liczba 18 bierze się z uwzględnienia również modyfikacji kilku z nich.

znaczenie (synonimem jest odległość) i jest to pojęcie wręcz fundamentalne i dobrze zbadane, uznałem że warto przyjrzeć się proponowanym „metrykom” pod kątem ich zgodności z aksjomatami odległości. Temu zagadnieniu poświęcona jest praca [4H]. Opowiadając się za bezpośrednim porównaniem krzywych, jako metodą dowodzenia biorównoważności (lub wykazywania nierównoważności), jestem zdania, że porównanie to istotnie powinno mieć cechy odległości, tak jak rozumiemy ją w matematyce.

Matematyka współczesna zna już oczywiście liczne sposoby określenia metryki w zbiorze obiektów takich, jak krzywe $C(t)$. Ciekawe, że prawie żadna propozycja literatury biofarmaceutycznej z nich bezpośrednio nie skorzystała, proponując konstrukcje, które aksjomatów metryki nie spełniają. W przypadku wielu miar stwierdzenie to nie było oczywiste, lecz wymagało żmudnego poszukiwania kontrprzykładów.

Jeden z recenzentów pracy zasugerował, aby profile różniące się jedynie przesunięciem wzdłuż osi czasu uważać za równoważne. Ta idea może mieć sens tylko dla pewnych grup leków i tylko w pewnym zakresie przesunięć. Jednak rozważyłem ten pomysł uzyskując pewne istotne twierdzenie.

Przed wszystkim trzeba rozpatrywać nie pojedyncze profile lecz ich klasy równoważności względem wspomnianego przesunięcia. W przeciwnym wypadku naruszony byłby pierwszy aksjomat metryki. Odległość między dwiema klasami można zdefiniować, jako najmniejszą odległość (w sensie odległości profili) między reprezentantami obu klas.

Udowodnione przeze mnie twierdzenie mówi, że jeśli dana funkcja jest metryką w zbiorze (zwykłych) profili $C(t)$ i jest niezmiennicza względem dowolnego równoczesnego przesunięcia obu profili wzdłuż osi czasu, to jej odpowiednik działający na klasach równoważności (względem przesunięć wzdłuż osi czasu) również jest metryką. Twierdzenie odwrotne nie jest prawdziwe. Teoretycznie może się zdarzyć, że w wyniku przejścia do porównywania klas równoważności dana funkcja stanie się metryką. Nie miało to jednak miejsca dla rozważanych miar.

Przeanalizowałem łącznie 18 wymienionych w literaturze miar lub ich modyfikacji. Są to: wskaźnik ξ_p Rescigna [33], używane raczej w badaniach uwalniania leku wskaźniki f_1 i f_2 [34], miary ψ i γ_p Chinchilli i Elswicka [35], zaproponowana przez Amisaki i Eguchi modyfikacja rozbieżności Kullbacka-Leiblera [36], cztery miary (ρ , ρ_m , δ_a i δ_s) zaproponowane przez Polli i McLeana [37] i metryka d_p . Te z miar, które nie spełniają aksjomatu symetrii zostały poddane symetryzacji, co jednak w żadnym z przypadków nie doprowadziło do uzyskania pełnej metryki. Oprócz sporadycznie wymienianej w literaturze biofarmaceutycznej metryki d_p jedynie dwie transformacje miary γ_p : $1 - \gamma_p$ oraz $-\log \gamma_p$ (będące zarazem transformacjami d_p) okazały się spełniać aksjomaty odległości. Uzyskane wyniki wskazują, że „zwykła” metryka d_p może być bardziej użyteczna w badaniach biorównoważności niż liczne, niejednokrotnie bardziej skomplikowane, konstrukcje proponowane w literaturze.

Prace z przedstawionego cyklu poruszają kilka szczegółowych zagadnień związanych z badaniem dostępności biologicznej i biorównoważności leków. Ana-

lizują liczne metody opisane w literaturze i wzbogacają wiedzę o ich właściwościach. Przedstawiają nowe propozycje postępowania w sytuacjach gdy każdy podmiot dostarcza pojedynczych lub nielicznych próbek krwi.

Bibliografia

- [1H] Jawień, W. A method for statistical comparison of bioavailability when only one concentration-time point per individual is available. *Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **30**:484, 1992. **IF=0.756***.
- [2H] Jawień, W. On continuity of integration methods for AUC. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **26**:125–130, 1998. **IF=1.477**.
- [3H] Jawień, W. Variability of the model independent AUC. The one sample per individual case. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **27**(4):437–464, 1999. **IF=1.076**. **MNiSW 9**.
- [4H] Jawień, W. When is a metric not a metric? Remarks on direct curve comparison in bioequivalence studies. *J. Pharmacokin. Pharmacodyn.*, **36**:261–279, 2009. **IF=2.055**. **MNiSW 15**.
- [5H] Jawień, W., Majcherczyk, J., Kulza, M., Florek, E. i Piekoszewski, W. How to combine non-compartmental analysis with the population pharmacokinetics. A study of tobacco smoke's influence on the bioavailability of racemic citalopram in rats. *Pharmacol. Rep.*, **65**(2):517–524, 2013. **IF=2.165**. **MNiSW 25**. **IC=26.43**.
- [6H] Jawień, W. Searching for an optimal AUC estimation method — a never-ending task? *J. Pharmacokin. Pharmacodyn.*, **41**(4):655–673, 2014. **IF=1.856**. **MNiSW 20**.
- [7d] Majcherczyk, J., Kulza, M., Seńczuk-Przybyłowska, M., Jawień, W., Piekoszewski, W. i Florek, E. Wpływ dymu tytoniowego na farmakokinetykę citalopramu i jego enancjomerów. *Przeegl. Lek.*, **68**:714–718, 2011. **MNiSW 5**. **IC=4.96**.
- [8d] Majcherczyk, J., Kulza, M., Seńczuk-Przybyłowska, M., Florek, E., Jawień, W. i Piekoszewski, W. Influence of tobacco smoke on the pharmacokinetics of citalopram and its enantiomers. *J. Physiol. Pharmacol.*, **63**(1):95–100, 2012. **IF=2.476**. **MNiSW 25**. **IC=26.05**.
- [9] U.S. Food and Drug Administration. *Title 21: Food and Drugs*, Part 320: Bioavailability and bioequivalence. Office of Federal Register, 2012.
- [10] Rescigno, A. *Foundations of Pharmacokinetics*, Ch. 17. Kluwer Academic/Plenum Pub., New York, 2003.

- [11] Tozer, T.N., Bois, F.Y., Hauck, W.W., Chen, M.L. i Williams, R.L. Absorption rate vs. exposure: Which is more useful for bioequivalence testing? *Pharm.Res.*, **13**:453–456, 1996.
- [12] U.S. Food and Drug Administration. *Guidance for Industry: Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products – general considerations*. Center for Drug Evaluation and Research, Rockville, 2003.
- [13] Schuirmann, D.J. A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **15**:657–680, 1987.
- [14] Janicki, S., Żebrowska, W., Arendarczyk, W. i Wójcikowski, C. Wpływ sposobu formulacji tabletek na działanie hipoglikemizujące SPC-5002. *Farm. Pol.*, **44**(6):281–285, 1986.
- [15] Witek, J., Anioł, M. i Drożdż, W. Dostępność biologiczna nikotynianu ksantynolu u ludzi z tabletek Sadamin o przedłużonym działaniu. *Farm. Pol.*, **45**(3):138–140, 1987.
- [16] Sieradzki, E., Strauss, K., Grundkowska, M. i Letmańska, H. Dostępność biologiczna preparatu Laticort CH-maść (wersja A i B) oraz ocena stopnia rozdrobnienia maślanu 17-hydrokortyzonu i chlorchinaldolu. *Farm. Pol.*, **45**(12):702–705, 1987.
- [17] Brandt, S. *Analiza danych*, rozdział 3.8, str. 73. PWN, Warszawa, 1999.
- [18] Sawilowsky, S.S. Fermat, Schubert, Einstein, and Behrens-Fisher: The probable difference between two means when $\sigma_1^2 \neq \sigma_2^2$. *JMASM*, **1**(2):461–472, 2002.
- [19] Welch, B.L. The generalization of Student's problem when several different population variances are involved. *Biometrika*, **34**:28–35, 1947.
- [20] Bailer, A. Testing for the equality of area under the curves when using destructive measurement techniques. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **16**:303–309, 1988.
- [21] Yuan, J. Estimation of variance for AUC in animal studies. *J. Pharm. Sci.*, **82**:761–763, 1993.
- [22] Purves, R.D. Optimum numerical integration methods for estimation of area-under-the-curve (AUC) and area-under-the-moment-curve (AUMC). *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **20**:211–226, 1992.
- [23] Yeh, K. i Small, R. Pharmacokinetic evaluation of stable piecewise cubic polynomials as numerical integration functions. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **17**:721–740, 1989.
- [24] Lixoft, Orsay, Francja. *Monolix Version 4.2.2*, 2013.

- [25] Gibaldi, M. i Perrier, D. *Pharmacokinetics*. Marcel Dekker, New York, 1982.
- [26] Lehmann, E.L. *Teoria estymacji punktowej*. PWN, 1991.
- [27] Katz, D. i D'Argenio, D.Z. Experimental design for estimating integrals by numerical quadrature, with application to pharmacokinetic studies. *Biometrics*, **39**:621–628, 1983.
- [28] Johnston, A., Sketris, I., Marsden, J.T., Galustian, C., Fashola, T., Taube, D., Pepper, J. i Holt, D.W. A limited sampling strategy for the measurement of cyclosporine AUC. *Transplantation Proceedings*, **22**(3):1345–1346, 1990.
- [29] Suarez-Kurtz, G., Vincente, F., Ponte, C., Bay, V. i Struchiner, C. Limited-sampling strategy models for estimating the area under the plasma concentration–time curve for amlodipine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **55**:651–657, 1999.
- [30] U.S. Food and Drug Administration. *Guidance for Industry: Statistical approaches to establishing bioequivalence*. Center for Drug Evaluation and Research, Rockville, 2001.
- [31] European Medicines Agency. *Guideline on the investigation of bioequivalence*. London, 2010.
- [32] Rescigno, A., Powers, J. i Herderick, E.E. Bioequivalent or nonbioequivalent. *Pharmacol.Res.*, **43**(6):543–546, 2001.
- [33] Rescigno, A. Bioequivalence. *Pharm.Res.*, **9**(7):925–928, 1992.
- [34] Moore, J.W. i Flanner, H.H. Mathematical comparison of dissolution profiles. *Pharm.Tech.*, **20**:64–74, 1996.
- [35] Chinchilli, V.M. i R. K. Elswick, J. The multivariate assessment of bioequivalence. *J.Biopharm.Stat.*, **7**(1):113–123, 1997.
- [36] Amisaki, T. i Eguchi, S. Pharmacokinetic parameter estimation by minimum relative entropy method. *J. Pharmacokin.Biopharm.*, **23**(5):479–494, 1995.
- [37] Polli, J.E. i McLean, A.M. Novel direct curve comparison metrics for bioequivalence. *Pharm.Res.*, **18**(6):734–741, 2001.

Inne osiągnięcia naukowe

Może zastanawiać, czy pierwotne przygotowanie zawodowe (studia z fizyki w specjalności zastosowań fizyki) i pozornie niewiele mający wspólnego zarówno z fizyką jak i farmacją temat pracy magisterskiej mogły znaleźć kontynuację w postaci pracy badawczej na wydziale farmaceutycznym.

Otóż w moim przypadku wspólnym mianownikiem bodaj wszystkich podejmowanych przeze mnie tematów badawczych jest wykorzystanie zaawansowanych technik informatycznych.

Pisząc pracę magisterską pogłębiłem swoje przygotowanie informatyczne, poznając, obok teorii języków programowania i sztuki tworzenia translatorów, także podstawowe zagadnienia sztucznej inteligencji. Nie zdradziłem jednak swego pierwotnego kierunku studiów, gdyż jako jedno z zastosowań tworzonego języka zademonstrowałem wyznaczenie, w postaci symbolicznej, współczynników Clebscha-Gordana – ważnego pojęcia mechaniki kwantowej. Jeden z recenzentów zauważył, że sam ten przykład mógłby służyć jako kompletna praca magisterska.

Zastosowania metod sztucznej inteligencji w farmacji to pierwszy kierunek badań podjęty po rozpoczęciu pracy zawodowej. Ich wynikiem było powstanie systemu doradczego dla leków krążeniowych [1d–6d], co było najpierw przedmiotem mojej rozprawy doktorskiej [1d]. W nurcie tych badań znalazły się później także inne systemy doradcze [7d–11d].

Pokrewną tematykę miały badania, które nie odwołując się do metod sztucznej inteligencji, również dotyczyły szeroko rozumianej informacji o leku, zwłaszcza w zakresie interakcji leków [12d–16d], a także informacji toksykologicznej [17d–19d].

Inny kierunek badań, wynikający zarówno z ukończonego kierunku studiów, jak i ówczesnego profilu miejsca pracy (Zakład Chemii Fizycznej) dotyczył za-

Sufiks d po numerze odnośnika oznacza pracę wchodzącą w skład mojego dorobku; numery bez sufiksu są odwołaniami do prac innych autorów.

gadnień z zakresu chemii fizycznej, zwłaszcza związanych z fazą powierzchniową [20d—28d]

Kolejny obszar moich zainteresowań, obecnie najbardziej intensywnie eksplorowany, dotyczy farmakokinetyki. Oprócz cyklu prac przedstawionego w poprzednim rozdziale jest również kilka innych o nieco odmiennej tematyce [29d—45d].

Swoją wiedzę i doświadczenie w zakresie statystycznego opracowania wyników eksperymentu miałem okazję wykorzystać współpracując z kilkoma zespołami prowadzącymi badania w obszarze innych nauk medycznych [46d—54d].

Zupełnie odrębną tematykę, nie dającą się zaklasyfikować do wymienionych grup, podejmują prace [55d—58d].

Mam również na swym koncie kilka prac poglądowych (zarazem zwykle przeglądowych) [59d—66d].

Tabela 5.1 podsumowuje wskaźniki bibliometryczne wymienionych i powiązanych prac; ich omówienie stanowi treść dalszej części niniejszego rozdziału.

5.1 Rozprawa doktorska

Praktycznym celem rozprawy było stworzenie systemu informacji o leku, który posiadałby cechy systemu doradczego [69] w odniesieniu do leków krążeniowych. Cel badawczy obejmował pytanie, czy przyjęte rozwiązania, tj. reprezentacja wiedzy w postaci reguł wnioskowania z wykorzystaniem logiki rozmytej [70, 71], implementacja bazy wiedzy przy pomocy relacyjnej bazy danych i maszyny wnioskującej przy użyciu systemu zarządzania bazą danych pozwolą uzyskać zadowalające rezultaty. Pracę początkowo realizowano na komputerze Mera-60, a później kontynuowano z użyciem IBM-PC/AT. Dysponując ograniczonymi środkami sprzętowymi i programistycznymi oraz przewidując dość duży rozmiar tworzonej bazy danych i bazy wiedzy należało zaprojektować system tak, aby nie stanąć w toku jego realizacji przed groźbą wyczerpania zasobów. Stąd zrodziła się idea wykorzystania bazy danych do implementacji bazy wiedzy. Nie dysponując odpowiednim oprogramowaniem, napisałem w języku Pascal system zarządzania relacyjną bazą danych. Następnie stworzyłem niezbędne elementy systemu doradczego: maszynę wnioskującą, moduł edycji bazy wiedzy i moduł komunikacji z użytkownikiem. Tak powstałe oprogramowanie szkieletowe zostało wypełnione wiedzą zgromadzoną w toku równoległe realizowanej pracy doktorskiej Marii Wójcik-Jawień [72]. W rezultacie uzyskaliśmy system doradczy wspomagający wybór leków w przewlekłym leczeniu nadciśnienia tętniczego, dusznicę bolesnej i niektórych zaburzeń rytmu serca. Po wypełnieniu przez użytkownika arkusza podstawowego wywiadu lekarskiego i przeprowadzeniu dialogu, w którym system ustala dalsze potrzebne informacje, otrzymuje się listę proponowanych leków uszeregowaną wg przydatności terapeutycznej. Dla każdego leku dostępne jest również uzasadnienie wskazujące na zastosowane reguły i wyliczające wskazania oraz przeciwwskazania, które wpłynęły na ocenę. Powstałemu systemowi nadaliśmy nazwę Kardio-Lek.

Tabela 5.1: Wskaźniki bibliometryczne

Tematyka	Forma	Typ	Liczba	IF	MNiSW	IC		
farmakokinetyka (osiągnięcie)	A	O	6	8,629	69	26,43		
farmakokinetyka (pozostałe)	A	O	11	7,158	101	87,18		
	A	P	3		4		5,48	
	S	P	1					
	K	O	10					
	K	P	3					
	M	D	1					
informacja o leku	A	O	2		3	3,61		
	A	P	2		2			
	S	O	3					
	K	O	12					
	K	P	1					
	M	D	1					
chemia fizyczna	A	O	9	6,675				
	K	O	1					
	M	D	2					
	R	D	2					
statystyka medyczna	A	O	5	7,931	85	21,34		
	S	O	1					
	M	O	1					
inne	A	O	1		4			
	K	O	3					
łącznie	A	O	34	30,393	262	138,56		
	A	P	5				6	5,48
	S	O	4					
	S	P	1					
	K	O	26					
	K	P	4					
	M	O	1					
	M	D	4					
	R	D	2					
	suma						81	30,393

Forma: A – artykuł w czasopiśmie, M – monografia lub podręcznik, R – rozdział w podręczniku, K – doniesienie konferencyjne, S – streszczenie w suplemencie czasopisma

Typ: O – praca oryginalna, P – przeglądowa/poglądowa, D – podręcznik akademicki

Zrealizowany system został zaprezentowany lekarzom Kliniki Geriatrii AM w Krakowie, Szpitala im. Gabriela Narutowicza w Krakowie i Szpitala Zespołowego w Suchej Beskidzkiej. Przeanalizowano kilka przypadków chorych. Lekarze potwierdzili poprawne działanie systemu. Uznali, że przedstawione przez program propozycje terapii albo były zgodne z ich zaleceniami, albo też były możliwą do przyjęcia alternatywą. Wskazali na ważną rolę objaśnień prezentowanych przez system.

5.2 Dalsze losy systemu Kardio-Lek i inne systemy doradcze

Wyniki badań nad systemem Kardio-Lek zostały zaprezentowane na konferencji „Komputery w Medycynie” [2d], a następnie na międzynarodowej konferencji ESCP (*European Society of Clinical Pharmacy*) w Poznaniu [4d]. System spotkał się z dużym zainteresowaniem, czego wyrazem było zaproszenie wystosowane przez sekretariat ESCP do przedstawienia go na konferencji w Brighton [6d], gdzie również został życzliwie przyjęty.

Rezultaty naszych dysertacji przedstawiliśmy także na konkursie prac doktorskich w czasie I Międzynarodowej Wystawy Leków w Łodzi; prezentacja ta otrzymała wyróżnienie.

Mniejsze było zainteresowanie systemem krajowej literatury lekarskiej – redakcja Tygodnika Lekarskiego „postanowiła z pracy (...) nie skorzystać”, bez poddania artykułu merytorycznej recenzji.

System był jednak nadal aktualizowany, zmieniono interfejs programu na zgodny z systemem Windows. Utrzymanie systemu trwało do roku 1997.

Był natomiast nadal wykorzystywany i rozwijany system szkieletowy, ze względu na podjęcie konstrukcji systemów doradczych dla innych grup leków. Przy udziale magistrantów powstały jeszcze dwa systemy. Pierwszy, początkowo poświęcony monoterapii antybiotykiem [7d], rozwinięty potem w system uwzględniający także terapię skojarzoną [8d, 9d]. Drugi system dotyczył skojarzonej terapii zakażeń HIV [10d, 11d].

System dla antybiotyków pierwotnie wspomagał monoterapię niektórych zakażeń układu oddechowego [7d]. Powstał na bazie realizowanej w naszym Zakładzie pracy magisterskiej [73]. Obejmował około 240 reguł dotyczących etiologii wybranych schorzeń oraz zasad stosowania antybiotyków przy współistniejącej niewydolności wątroby lub nerek, w okresie ciąży i laktacji a także u dzieci. Testy potwierdziły zgodność zaleceń systemu z obowiązującymi zasadami antybiotykoterapii.

Następnie, po rozbudowie systemu szkieletowego, mającej na celu umożliwienie reprezentacji wiedzy na temat stosowanych kombinacji antybiotyków, przystąpiono do tworzenia systemu doradczego wspomagającego antybiotykoterapię skojarzoną. Najpierw dodano zasady terapii skojarzonej dotyczącej różnych postaci zapalenia płuc do systemu wspomagającego leczenie zakażeń układu oddechowego. Następnie dołączono odpowiednie reguły dla zakażeń układu po-

karmowego, moczowo-płciowego, zapalenia opon mózgowych i postępowania w przypadku upośledzenia układu odpornościowego [8d, 9d]. W systemie zgromadzono wiedzę o około 90 powszechnie używanych antybiotykach i ponad dwóch tysiącach kombinacji między nimi. System najpierw wspiera wybór między monoterapią a terapią skojarzoną. Przy wyborze terapii skojarzonej brane są pod uwagę następujące czynniki: synergizm, antagonizm lub niezależność między składnikami kombinacji; wpływ efektów niepożądanych, takich jak hepatotoksyczność, nefrotoksyczność, neurotoksyczność, ototoksyczność, zaburzenia hematologiczne. Uwzględniono także wpływ na rozwój oporności i na efekt poantybiotykowy.

Kolejna praca magisterska, wykonana pod moją opieką i wykorzystująca opracowane przeze mnie oprogramowanie, miała za zadanie stworzenie systemu doradczego wspomagającego farmakoterapię zakażeń HIV [74]. Uzyskane wyniki przedstawiliśmy na Zjeździe Towarzystwa Terapii Monitorowanej [11d, 10d]. W ponad 400 regułach tworzących bazę wiedzy systemu zawarto właściwości 15 leków antyretrowirusowych i zalecenia międzynarodowego zespołu ekspertów ds. terapii HIV. System ułatwiał szybkie znalezienie, spośród ponad 100 możliwych, zestawu leków optymalnego w danej sytuacji klinicznej. Przeprowadzone testy wypadły pomyślnie, wskazując jednak na potrzebę dalszej rozbudowy i aktualizacji systemu.

W chwili zawieszenia rozwoju systemu Kardio-Lek Internet dopiero zaczynał wkraczać do polskich instytucji i nie dysponowaliśmy w tym czasie środkami do rozpowszechniania swych prac tą drogą.

Obecnie od wielu już lat jest to jedyna droga warta rozważenia. W ostatnim czasie wróciłem więc do idei reaktywacji systemu. Całe oprogramowanie zostało przepisane tak, aby dostosować je do eksploatacji na serwerze www i w przeglądarce. Pozostałem jednak przy idei reprezentowania reguł wnioskowania przy użyciu relacyjnej bazy danych. Podstawowymi elementami systemu są więc relacyjna baza danych PostgreSQL i skrypty php po stronie serwera oraz skrypty Javascript po stronie klienta.

Dzięki zachowaniu regułowej reprezentacji wiedzy bazę wiedzy można było bez zmian przenieść do nowego oprogramowania. Modyfikacje jednak są konieczne. Od połowy lat 90 bardzo zmieniły się poglądy na leczenie nadciśnienia. Pojawiło się wiele nowych leków, liczne starsze leki wycofano lub zmieniono poglądy na ich stosowanie.

W związku z tym pod moim kierunkiem powstały w ostatnim czasie dwie prace magisterskie. Pierwsza była poświęcona monoterapii nadciśnienia tętniczego [75]. Druga dotyczyła leczenia skojarzonego nadciśnienia tętniczego i duszniczy bolesnej [76]. Magistranci wykorzystywali z powodzeniem nowe oprogramowanie do utworzenia baz wiedzy swoich systemów; przeprowadzone przez nich testy potwierdziły skuteczność działania opracowanych przeze mnie elementów oprogramowania jak i poprawność ekspertyz wykonanych na podstawie wiedzy wprowadzonej lub zaktualizowanej przez magistrantów. Wyniki tych badań nie zostały jednak jeszcze opublikowane w czasopismach naukowych.

Wraz z Panią dr Małgorzatą Panas i Panem prof. dr. hab. Januszem Pachem z Kliniki Toksykologii CM UJ opracowaliśmy bazę danych przeznaczoną

do identyfikacji różnych postaci leków [17d—19d]. System ten służył jako pomoc w identyfikacji wymieszanych, różnych postaci leków przywożonych często do kliniki toksykologicznej wraz z zatrutym pacjentem. W bazie danych zawarliśmy takie dane dotyczące leku jak postać, kształt, wymiary, kolory, charakterystyczne znaki graficzne, skład, opakowanie oraz fotografia. Zadaniem procedury wyszukiwawczej jest ustalenie listy prawdopodobnych preparatów na podstawie tych cech, które aktualnie są dostępne. Istotną zaletą systemu, w porównaniu z komercyjnie dostępnymi opracowaniami (jak np. Identidex firmy Micromedex) było umieszczenie w nim produktów farmaceutycznych dostępnych w Polsce w tym czasie.

Moim zadaniem było zaprojektowanie bazy danych, jej implementacja w systemie MS Access wraz z utworzeniem procedur wyszukiwawczych.

5.3 Badanie oddziaływań międzycząsteczkowych w fazie powierzchniowej

Prace z zakresu chemii fizycznej wykonywałem we współpracy z Panią prof. dr hab. Patrycją Dynarowicz z Wydziału Chemii UJ [21d—26d].

Jeden z podjętych przez nas tematów dotyczył badania orientacji przestrzennej cząsteczek fenolu i jego podstawionych w pozycji *para* pochodnych w fazie powierzchniowej na granicy roztworu wodnego i powietrza [21d]. W pracy tej wykorzystaliśmy opublikowane wyniki badań takich faz powierzchniowych dwiema zupełnie różnymi technikami badawczymi. Pierwsza z nich to pomiar efektywnego momentu dipolowego (średniej składowej w kierunku prostopadłym do granicy faz) [77]. Druga wykorzystuje nieliniowe zjawisko optyczne, jakim jest powstawanie drugiej harmonicznej światła laserowego rozproszonego w fazie powierzchniowej [78]. Każda z tych metod pozwala na obliczenie średnich statystycznych pewnych funkcji kąta między osią cząsteczki a normalną do granicy faz. Dysponując pomiarami wykonanymi różnymi metodami można zbudować układ równań na dwa parametry statystycznego rozkładu kąta orientacji cząsteczek.

Moim zadaniem było skonstruowanie i numeryczne rozwiązanie tego układu. Układ równań zawierał całki, dla których nie jest znane rozwiązanie analityczne. W celu ich policzenia posłużyłem się numeryczną metodą Gaussa-Legendre'a. Pomiary były wykonane w różnych temperaturach. Otrzymany układ równań był więc układem nadokreślonym i do jego rozwiązania trzeba było zastosować metody optymalizacji nieliniowej. Użyłem do tego własnego programu korzystającego z podstawowych algorytmów optymalizacji (metody: pełzającego sympleksu, Marquardta-Levenberga i Monte-Carlo [79]) oraz umożliwiającego wizualizację procesu minimalizacji. Program ten wykorzystywałem również do obliczeń farmakokinetycznych [34d]. Służy on także (po modernizacji) jako pomoc dydaktyczna [67d].

Głównym wynikiem pracy było oszacowanie kąta orientacji osi badanych związków względem normalnej do granicy faz. Tylko cząsteczki *p*-bromofenolu

ustawiały się w przybliżeniu prostopadle do granicy faz. Fenol przyjmował orientację równoległą do granicy faz, natomiast pozostałe związki (*p*-nitrofenol i *p*-metylofenol) wykazywały orientację pośrednią.

Kolejna praca również dotyczyła pochodnych fenolu. Tym razem jednak badaliśmy fazę powierzchniową zawierającą dwa związki powierzchniowo-czynne. Celem tych badań było wyznaczenie parametru opisującego oddziaływanie składników w fazie powierzchniowej [22d]. Wykorzystaliśmy tu teorię zapoczątkowaną przez Rubingha [80] i zastosowaną do fazy powierzchniowej przez Rosena i Zhao [81]. Pozwala ona na podstawie pomiarów napięcia powierzchniowego wodnych roztworów pojedynczych związków oraz ich mieszaniny wyznaczyć parametr oddziaływania. Obliczenia te wymagają numerycznego rozwiązania nieliniowych równań, dla których nie istnieją rozwiązania analityczne. Dyskusja zagadnień teoretycznych i rozwiązanie tych równań stanowiły moje główne zadania przy wykonaniu tej pracy.

Uzyskane wartości parametru oddziaływania wskazują na synergizm aktywności powierzchniowej *p*-krezolu i *p*-halofenoli, przy czym *p*-bromofenol wykazywał silniejsze oddziaływanie niż *p*-chlorofenol. Można się spodziewać, że mieszanina *p*-krezolu i *p*-halofenoli, zwłaszcza *p*-bromofenolu, wykazuje silniejsze działanie antyseptyczne niż pojedyncze substancje.

Wykorzystana w powyższej pracy teoria zawiera istotne uproszczenie – uwzględnia się w niej oddziaływania między różnymi cząsteczkami związków powierzchniowo czynnych, lecz pomija się ich oddziaływania z cząsteczkami wody. W następnej pracy, której bohaterami też były *para* podstawione pochodne fenolu (*p*-krezol i *p*-halofenole), rozwinęliśmy teorię oddziaływań trzech typów cząsteczek, różniących się rozmiarami, obecnych w dwu fazach: ciekłej i powierzchniowej [23d]. Stosując tę teorię do izotermy adsorpcji Gibbsa i korzystając z pomiarów napięcia powierzchniowego przy różnym składzie roztworu można również skonstruować nadokreślony układ równań nieliniowych. Numeryczne rozwiązanie tego układu pozwala wyznaczyć estymaty parametrów oddziaływania pomiędzy poszczególnymi rodzajami cząsteczek w obu rozpatrywanych fazach. Choć uzyskane w ten sposób wartości parametrów oddziaływania można traktować jedynie jako orientacyjne, w przypadku oddziaływania *p*-chlorofenolu z wodą (dla tego układu były dostępne wyniki badań kalorymetrycznych) uzyskaliśmy niezłą zgodność entalpii mieszania (18,4 kJ/mol z naszych obliczeń *vs* 16,0 z pomiarów kalorymetrycznych). W tej pracy aktywnie uczestniczyłem w opracowaniu wspomnianej teorii, wprowadzając potrzebne zależności, a także wykonałem obliczenia numeryczne wykorzystując wcześniej opracowane narzędzia.

Zaproponowana teoria była wykorzystywana również w badaniu innych substancji i innych układów fizycznych, takich jak monowarstwy Langmuira. W części tych prac uczestniczyli również uczeni z Uniwersytetu w Santiago de Compostella.

Jednym z obiektów badań był bromek didodecyldimetyloamoniowy (DDAB). Jest to substancja rozpuszczalna w wodzie (do $1,4 \cdot 10^{-5}$ mol/l) i ulegająca adsorpcji do fazy powierzchniowej. Można jednak również wprowadzić ją z zewnątrz na powierzchnię wody i utworzyć monowarstwę Langmuira. Istotą oma-

wianych badań było zestawienie dwóch eksperymentalnie wyznaczonych zależności: napięcia powierzchniowego roztworu DDAB od jego stężenia oraz ciśnienia powierzchniowego od powierzchni monowarstwy przypadającej na jedną cząsteczkę DDAB [24d]. Izoterma ciśnienie–powierzchnia pozwala na dość dokładne oszacowanie pola powierzchni zajmowanej przez cząsteczkę DDAB; wartość ta przydaje się później w analizie izotermy adsorpcji mającej na celu wyznaczenie parametru oddziaływania między cząsteczkami wody i DDAB. Oszacowanie parametru oddziaływania dla fazy powierzchniowej dało wartość ujemną; również entalpia mieszania DDAB i wody w tej fazie jest ujemna, jest to więc proces egzotermiczny. Mój udział w tych badaniach polegał na skompletowaniu potrzebnych zależności i wykonaniu obliczeń.

Następne badania dotyczyły oddziaływań w fazie powierzchniowej związków praktycznie nierozpuszczalnych w wodzie [25d–28d]. Nie wchodziło więc w grę badanie izotermy adsorpcji, lecz jedynie izotermy ciśnienie powierzchniowe – pole powierzchni. Do opisu oddziaływań w mieszanej warstwie Langmuira zawierającej dwie różne substancje wprowadzone na powierzchnię wody wykorzystaliśmy ten sam aparat teoretyczny, który został wyprowadzony w pracy [23d], lecz tym razem ograniczony tylko do fazy powierzchniowej. Zbiór równań modelu został natomiast uzupełniony podaną przez Joosa [82] zależnością wiążącą współczynniki aktywności substancji tworzących warstwę z ciśnieniem powierzchniowym, przy którym dochodzi do kolapsu warstwy Langmuira.

Dysponując zbiorem pomiarów ciśnienia kolapsu dla różnych proporcji składników wprowadzonych do fazy powierzchniowej otrzymuje się jak zwykle nadokreślony układ równań pozwalający oszacować parametry oddziaływania między cząsteczkami badanych związków. Podobnie jak w poprzednich pracach brałem udział w opracowaniu założeń teoretycznych i numerycznej estymacji parametrów wzajemnego oddziaływania między cząsteczkami badanych związków oraz cząsteczkami wody.

W pracy [25d] badano oddziaływania między cząsteczkami kwasu stearynowego, 1-oktadekanolu i wody. W pracy [26d] na powierzchnię wody wprowadzono mieszaniny 1-dodekanolu i 12-bromo-1-dodekanolu oraz kwasu dodekanowego i kwasu 12-bromododekanowego. Natomiast badania opisane w pracy [27d] dotyczyły mieszaniny 1-heksadekanolu oraz 1,16-heksadekanodiolu. Wszystkie procesy mieszania składników w fazie powierzchniowej w tych pracach okazały się endotermiczne.

W czwartej pracy [28d] na powierzchnię wody wprowadzono dwa z trzech związków: 1-heptadekanonitrylu, kwasu 1-heptadekanowego i 1-heksadekanolu. W każdym przypadku proces ich mieszania był procesem egzotermicznym. Niestety, nie było możliwości weryfikacji wyników uzyskanych w badaniach [25d–28d] z pomiarami kalorymetrycznymi.

5.4 Inne badania fizykochemiczne

Przed podjęciem badań faz powierzchniowych uczestniczyłem w jednym opracowaniu dotyczącym równowagi jonowej w roztworze wodnym [20d]. W pracy

tej przedstawiliśmy numeryczną metodę wyznaczenia stanu jonizacji roztworu zawierającego mieszaninę słabego kwasu i słabej zasady. Na przykładzie układu kwas acetylosalicylowy - aminofenazon, dokonaliśmy porównania metody graficznej z – bardziej uniwersalną – metodą numeryczną.

Łatwość wykonania obliczeń dla dowolnej pary związków o charakterze kwasowo-zasadowym ma praktyczne znaczenie ze względu na wpływ stanu jonizacji takiej mieszaniny na wchłanianie rozważanych leków.

Moja rola w tych badaniach polegała na napisaniu programu komputerowego rozwiązującego nieliniowy układ sześciu równań metodą Newtona, wykonaniu obliczeń i omówieniu zasady metody numerycznej.

5.5 Prace z zakresu farmakokinetyki

Od początku zatrudnienia wykonywałem obliczenia z zakresu modelowania farmakokinetycznego. Do połowy lat dziewięćdziesiątych wiązało się to zazwyczaj z opracowaniem własnego programu komputerowego. Praca ta nieczęsto jednak prowadziła do współautorstwa publikacji.

Owoce współpracy z Katedrą Toksykologii AM w Krakowie było moje pierwsze doniesienie konferencyjne. Dotyczyło wpływu alkoholu na dystrybucję amitryptyliny i nortryptyliny [29d] u szczurów. Badaniem objęto trzy grupy zwierząt: jedna otrzymywała tylko AMI, u drugiej podanie leku poprzedzono jednorazową dawką etanolu, trzecia otrzymała lek po chronicznym podawaniu alkoholu przez 4 dni. Oznaczano stężenie tych leków w surowicy i w narządach: mózgu, mięśniu sercowym i wątrobie. Stwierdzono istotny wpływ etanolu na zmniejszenie pola pod krzywą (AUC_{0-6}) dla AMI w badanych narządach; natomiast nie udowodniono takiego efektu dla surowicy. Moja rola w tym badaniu polegała na wyznaczeniu parametru AUC dla poszczególnych grup i narządów.

Pierwsza opublikowana w czasopiśmie naukowym praca z tego zakresu, której jestem współautorem, dotyczyła badania wpływu chlorpromazyny (CPZ) na farmakokinetykę etanolu u szczurów [30d]. Samcom rasy Wistar podawano dootrzewnowo etanol w dawce 2 g na kg masy ciała. W doświadczeniu kontrolowano dwa czynniki: premedykację podawaną domięśniowo chlorpromazyną (brak, jednorazowe podanie 2,5 mg/kg, wielokrotne podanie 2,5 mg/kg) oraz chroniczne podawanie etanolu w pożywieniu (brak, 6%). Wyodrębniono w ten sposób 6 grup z ogólnej liczby 39 zwierząt. U wszystkich podmiotów oznaczono stężenie etanolu po 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180 i 240 minutach. Wyniki te posłużyły do wyznaczenia parametrów farmakokinetycznych etanolu.

Moim zadaniem było wyznaczenie metodą najmniejszych kwadratów parametrów nieliniowego jednokompartimentowego modelu farmakokinetycznego. Założono wchłanianie pierwszego rzędu i eliminację zgodną z kinetyką Michaelisa-Menten. Model ten opisywany jest równaniem różniczkowym, dla którego nie jest znane rozwiązanie analityczne. Rozwiązanie problemu wymaga więc zarówno numerycznego rozwiązania równania modelu, jak i przeprowadzenia numerycznej minimalizacji funkcji celu nieliniowej metody najmniejszych kwadratów. W czasie realizacji tego zadania nie dysponowałem sprawnym oprogramo-

waniem, więc odpowiedni program zrealizowałem we własnym zakresie, wykorzystując procedury zawarte w książce Numerical Recipes [79].

Wnioski związane z wykonanymi przeze mnie obliczeniami są następujące: Wielokrotne podanie chlorpromazyny powoduje zmniejszenie parametrów K_m i V_{max} zarówno w grupie poddanej chronicznemu działaniu etanolu, jak i w grupie z dietą wolną od etanolu. Może to być spowodowane współzawodnictwem CPZ i etanolu o ten sam enzym w procesie metabolicznym. Porównanie grup, którym nie podano CPZ wykazało natomiast wzrost stałej szybkości wchłaniania K_a i parametrów K_m oraz V_{max} na skutek chronicznego podawania alkoholu wskazując prawdopodobnie na rozwój tolerancji. Niestety, w pracy nie przeprowadzono analizy statystycznej (czym zajmowali się inni współautorzy) powyższych stwierdzeń.

Kilka innych prac zespołowych, w których uczestniczyłem, dotyczyło indywidualizacji farmakoterapii. Badania te były realizowane w moim macierzystym Zakładzie. W pracach tych analizowaliśmy potencjalne korzyści płynące z indywidualizacji dawkowania aminofiliny [31d] oraz optymalizacji dawkowania antybiotyków aminoglikozydowych [32d, 33d].

W badaniach dotyczących aminofiliny dziesięciu geriatrycznym pacjentom z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) podawano inicjującą i podtrzymującą dawkę leku we wlewie dożylnym trwającym odpowiednio 45 min i 5 h. Próbkę krwi żyłnej pobierano godzinę po rozpoczęciu drugiego wlewu i tuż po jego zakończeniu. W próbkach tych oznaczano stężenie aminofiliny metodą immunofluorescencji w świetle spolaryzowanym (FPIA). W oparciu o wyniki oznaczeń wyznaczano metodą bayesowską indywidualne parametry farmakokinetyczne każdego pacjenta i na tej podstawie ustalano indywidualny schemat dawkowania. Analogiczne obliczenia wykonano również metodą Chiou [83]. Uzyskano dobrą zgodność przewidywanych i stwierdzonych stężeń w stanie stacjonarnym.

Analiza farmakokinetyczna, która była moim zadaniem, okazała się w tym wypadku znacznie łatwiejsza, gdyż dysponowaliśmy odpowiednim oprogramowaniem dostarczonym przez firmę Abbott.

Obliczenia dotyczące antybiotyków aminoglikozydowych (gentamycyny i tobramycyny) wykonywaliśmy korzystając z własnego programu opracowanego przeze mnie w związku z wcześniej prowadzonymi w Zakładzie badaniami tych leków [84], dla których wyznaczono populacyjne wartości parametrów farmakokinetycznych. Omawianymi badaniami objęta została grupa 22 chorych leczonych gentamycyną lub tobramycyną z powodu infekcji płuc lub dróg moczowych bakteriami Gram-ujemnymi. Badaliśmy przydatność pojedynczego oznaczenia stężenia minimalnego bądź maksymalnego do przewidywania drugiego z tych stężeń. Okazało się, że znacznie lepsze wyniki dało wykorzystywanie oznaczenia stężenia minimalnego. Przewidywania stężenia maksymalnego były wolne od błędów systematycznych. Stwarza to możliwość optymalizacji farmakoterapii w oparciu o jedno oznaczenie, a więc korzystniej od metody Sawchuka-Zaske wymagającej co najmniej trzech oznaczeń.

Nie zrezygnowałem jednak z prób konstrukcji własnego oprogramowania farmakokinetycznego. Programy firmowe (takie jak wspomniane oprogramowanie

firmy Abbot) zamknięte są na jakiegokolwiek modyfikacje, a inne dostępne oprogramowanie wykorzystywało przestarzałe techniki programistyczne, utrudniając rozwój kodu i zwiększając ryzyko błędów. Swoje przemyślenia i doświadczenia z własnych prób w tym zakresie przedstawiłem na IV Zjeździe Towarzystwa Terapii Monitorowanej [35d]. W prezentacji tej wskazałem, jak można wykrzysnąć paradygmat programowania obiektowego przy konstrukcji software'u do modelowania farmakokinetycznego.

W późniejszym czasie moje prace farmakokinetyczne dotyczą dwóch grup zagadnień. Jedna to teoretyczne problemy związane z badaniem dostępności biologicznej – co wyodrębniłem w postaci przedstawionego cyklu prac. Drugi kierunek badań, to problemy teoretyczne i praktyczne zastosowanie metod tzw. farmakokinetyki populacyjnej.

Część prac w tym drugim nurcie wykonałem we współpracy z Panem prof. dr. hab. Wojciechem Piekoszewskim. Pierwsza z nich dotyczyła zatruc karbamazepiną u pacjentów uzależnionych od alkoholu [36d] i miała na celu ustalenie, jak uzależnienie i spożycie alkoholu wpływają na przebieg zatrucia. Badano 158 pacjentów zatrutych karbamazepiną, wśród których wyodrębniłem trzy grupy: chorzy nie uzależnieni od alkoholu, chorzy uzależnieni, u których nie stwierdzono alkoholu we krwi i chorzy uzależnieni, u których w czasie zatrucia alkohol był we krwi obecny. Moim zadaniem było wyznaczenie parametrów farmakokinetycznych karbamazepiny u pacjentów objętych badaniem i wykonanie analizy statystycznej. Ostatecznie parametry farmakokinetyczne zostały wyznaczone w ramach farmakokinetyki niezależnej od modelu. Pierwsze próby zbudowania modelu populacyjnego z wykorzystaniem programu NONMEM [85], które również podjąłem, nie dały stabilnych wyników i ostatecznie nie zostały włączone do publikacji. Uzyskane wyniki nie wykazały istotnych statystycznie różnic między parametrami farmakokinetycznymi karbamazepiny w poszczególnych grupach.

W okresie realizacji tych badań wykonałem proste symulacje w celu ustalenia, jak standardowe programy radzą sobie z niestandardowym rozkładem parametrów farmakokinetycznych w populacji [37d]. Symulowałem dane zgodnie z liniowym modelem jednokompartmencowym i różnymi, w tym dwumodalnymi rozkładami parametrów farmakokinetycznych w populacji. Analizę wykonywałem czterema programami: NONMEM[85], Thermo Kinetica[86], NPAG[87] i PKBugs[88]. W przypadku rozkładu dwumodalnego lepiej spisywały się dwa ostatnie: NPAG realizujący podejście nieparametryczne i PKBugs umożliwiające swobodne definiowanie rozkładów a priori.

Następnie, jako rozwinięcie tej próby, pod moją opieką została wykonana praca magisterska, której celem było porównanie najbardziej znanych programów komputerowych do populacyjnej analizy farmakokinetycznej, zarówno w oparciu o wyniki symulacji, jak i z wykorzystaniem realnych danych eksperymentalnych [89].

Wyniki te, po uzupełnieniu zostały opublikowane [38d]. Badaniem objęto wyżej wymienione cztery programy umożliwiające przeprowadzenie populacyjnej analizy farmakokinetycznej. Programy te reprezentują cztery odmienne metody i związane z nimi algorytmy wyznaczania parametrów populacyjnych. Ponownie podjęliśmy m.in. próbę skonstruowania modelu populacyjnego dla kar-

bamazepiny. Badanie to wyjaśniło możliwe przyczyny napotkanych wcześniej trudności. Dzięki użyciu metody MCMC (metoda Monte Carlo wykorzystująca łańcuchy Markowa) ustalono, że parametry takie jak stała szybkości absorpcji (pierwszego lub zerowego rzędu, w zależności od przyjętego modelu) lub czas opóźnienia wchłaniania nie dają się opisać prostym rozkładem statystycznym i w praktyce mogą nie być identyfikowalne. Natomiast zarówno klirens, jak i objętość dystrybucji (z dokładnością do ułamka wchłoniętej dawki, F) dawały się dobrze opisać rozkładem logarytmiczno-normalnym. W związku z powyższym można doradzić badaczom kinetyki ostrożnie formułowanie założeń dotyczących procesu wchłaniania i przeprowadzenie modelowania różnymi metodami, które – wzajemnie się uzupełniając – pozwolą na przyjęcie właściwego modelu z możliwie wiarygodnymi ocenami parametrów farmakokinetycznych.

W kolejnych latach magistranci pod moją opieką badali na drodze symulacji komputerowych jakość estymacji parametrów farmakokinetycznych. Najpierw badano standardowe metody programu NONMEM, tj. estymację pierwszego rzędu (FO), estymację warunkową pierwszego rzędu (FOCE) i estymację drugiego rzędu (LAPLACE) [90]. W następnym roku magistrantka badała nowe metody, które właśnie zostały zaimplementowane w kolejnym wydaniu programu NONMEM [91].

Doświadczenia zebrane w toku realizacji wymienionych prac magisterskich pozwoliły na wypracowanie metody postępowania w przypadku analizy danych toksykokinetycznych u pacjentów po próbach samobójczych. Istotną różnicą w porównaniu z badaniami farmakokinetycznymi jest brak dokładnej znajomości zarówno dawki jak i czasu podania. Te niepewności można modelować. Analiza rzeczywistych danych wykazała, że precyzja oceny przez otoczenie pacjenta zarówno dawki jak i czasu jej przyjęcia była dość dobra.

Z tego spostrzeżenia korzystam w innych badaniach toksykokinetycznych [39d–41d], w których uczestniczę na zaproszenie Pani dr Jolanty Wilimowskiej i Pana dra Krzysztofa Ciszowskiego z Katedry Toksykologii i Chorób Środowiskowych UJ CM. Dotyczą one zatruc olanzapiną. Badana grupa obejmowała 26 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Toksykologii UJ CM w Krakowie oraz w I Klinice Chorób Wewnętrznych i Ostrych Zatruc Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z powodu ostrego zatrucia olanzapiną. Stwierdzono, że w tych zatruciach dominują zaburzenia ze strony układu krążenia i ośrodkowego układu nerwowego, przy czym zaburzenia świadomości mogą utrzymywać się do 6 dni od zażycia leku [39d]. Wartościowymi parametrami do monitorowania przebiegu ostrych zatruc są aktywności CPK, AST, ALT; stężenia bilirubiny, glukozy, potasu i sodu w surowicy oraz morfologia krwi obwodowej [40d]. Mój udział w tych dwu pierwszych pracach był niewielki i ograniczał się do współpracy w zakresie opracowania statystycznego.

Moje zainteresowanie koncentrowało się natomiast na 135 oznaczeniach stężenia uzyskanych od 21 chorych (dla tylu pacjentów niezbędne dane, takie jak domniemana dawka i czas zatrucia były dostępne). Przebieg zmian stężenia w czasie odbiega od przewidywanego przez dwukompartментowy model farmakokinetyczny. Krzywe wielu pacjentów wykazują wielofazowy przebieg, z wtórnymi maksimami, a empiryczny okres półtrwania wydaje się dłuższy od obser-

wowanego dla dawek terapeutycznych. Podobne spostrzeżenia dotyczą również wyników innych autorów.

Dokładniejsza analiza tych danych była przedmiotem pracy magisterskiej wykonanej pod moim kierunkiem w roku akademickim 2012/13 [92]. Magistrantka poddała weryfikacji dwie hipotezy mogące wyjaśnić nietypowy przebieg krzywych stężenie-czas. Jeden z rozważanych modeli uwzględnia krążenie jelitowo-wątrobowe, natomiast drugi zakłada resorpcję części dawki z węgla aktywowanego, który był podawany niektórym chorym. Analizę tę rozwinęliśmy we wspólnym artykule [41d].

Ze względu na fragmentaryczne dane niektórych pacjentów modelowanie zostało przeprowadzone z wykorzystaniem metod farmakokinetyki populacyjnej. Użyty przez nas narzędziem był program Monolix 4.2.2 (Lixoft, Orsay, Francja) [93].

Liczba danych nie pozwala na definitywne rozstrzygnięcie, który z tych modeli jest słuszny, a tym bardziej na wskazanie rzeczywistego mechanizmu prowadzącego do obserwowanych anomalii. Na tym etapie badań nie można wykluczyć znaczenia krążenia jelitowo-wątrobowego, dlatego ważne jest monitorowanie stężeń w przypadku prób karmienia zatrutych pacjentów. Cenną informacją, pozwalającą na dalszą analizę, byłoby oznaczenie, oprócz leku macierzystego, także jego głównego metabolitu.

Również dekontaminacja z użyciem węgla aktywowanego istotnie wpływa na obserwowane parametry toksykokinetyczne. Choć należy się spodziewać obniżenia obserwowanych stężeń to równocześnie trzeba się liczyć z efektywnym spowolnieniem procesu eliminacji leku.

Moja rola w przygotowaniu tego artykułu obejmowała współpracę przy konstrukcji modeli, w szczególności przeprowadzenie dowodu identyfikowalności modelu krążenia wątrobowo-jelitowego oraz wykonanie testów diagnostycznych dla uzyskanych modeli.

W zespole prof. Piekoszewskiego uczestniczyłem również w badaniu eksperymentalnym nad wpływem palenia tytoniu na farmakokinetykę citalopramu. Jeden z wątków tych badań został już przedstawiony w ramach wyodrębnionego cyklu prac [68H]. Inny wątek polegał na próbie modelowania farmakokinetyki stereoizomerów tego leku i jego metabolitów [42d, 43d]. W omawianym eksperymencie dwu grupom szczurów podawano dożołądkowo 10 mg citalopramu, przy czym jedną grupę poddano uprzednio działaniu dymu tytoniowego przez 6 dni. Na podstawie wyznaczonych stężeń racemicznego citalopramu i demetylocitalopramu oraz ich enancjomerów przeprowadzono analizę w ramach farmakokinetyki niezależnej od modelu. Stwierdzono m.in., że AUC i MRT S-citalopramu były istotnie wyższe u zwierząt poddanych działaniu dymu tytoniowego. W przypadku R-citalopramu wyniki nie pozwalają na sformułowanie istotnego statystycznie wniosku. Natomiast metabolit ujawnił odwrotną tendencję: AUC i MRT były niższe w grupie poddanej działaniu dymu dla izomeru S metabolitu i tak jak poprzednio zabrakło istotności statystycznej w przypadku formy R metabolitu. Moja rola w tym badaniu polegała na udziale w obliczeniach farmakokinetycznych i statystycznych. Zaproponowałem odpowiednie modele farmakokinetyczne i wykonałem ich analizę populacyjną przy użyciu programu

MRT - *mean residence time* – wartość oczekiwana czasu przebywania cząsteczki leku w organizmie

Monolix; jednak diagnostyka uzyskanych wyników wykazała, że nie są one miarodajne i pominięto ich omówienie. Ostatecznie analizę ograniczono do obliczeń w ramach farmakokinetyki niezależnej od modelu.

Badanie dostępności biologicznej tabletek zawierających diklofenak sodu (DIC) i chlorowoderek papaweryny (PAP) było przedmiotem mojej współpracy z Panią dr Reginą Kasperek z Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Badania przeprowadzono na królikach. Stężenia obu substancji leczniczych oznaczano metodą HPLC opracowaną i zwalidowaną przez pozostałych autorów [44d]. Moim zadaniem było wyznaczenie parametrów farmakokinetycznych obu substancji. Średni wchłaniany ułamek dawki wyniósł 30% dla DIC i 22% dla PAP.

W ramach badań prowadzonych m.in. w moim macierzystym Zakładzie zajmowałem się również analizą wiązania substancji o potencjalnych właściwościach leczniczych (o oznaczeniu DL76) z białkami osocza (BSA) [45d]. Narzędzia tradycyjnie używane w badaniach wiązania leków z białkami, takie jak wykres Scatcharda, są w ostatnim czasie krytykowane, a jako alternatywę wskazuje się nieliniowe dopasowanie metodą najmniejszych kwadratów zależności między liczbą moli leku związaną przez mol białka a stężeniem wolnej frakcji leku. Przeprowadzenie tego rodzaju modelowania stanowiło moje zadanie przy wykonaniu tej pracy. Przygotowałem prosty skrypt programu Wolfram Mathematica umożliwiający wspomniane dopasowanie. W poszukiwaniu optymalnego dopasowania wzięto pod uwagę takie czynniki, jak możliwość istnienia kilku klas miejsc wiążących czy też występowanie wiązania niespecyficznego. W oparciu o kryterium AIC jako najlepszy wybrano model z jedną klasą miejsc wiążących i stałą dysocjacji $49,2 \mu M$, co odpowiada stałej asocjacji $2,03 \cdot 10^4 M^{-1}$.

5.6 Opracowania z zakresu statystyki medycznej

Uczestniczyłem również w kilku pracach z zakresu nauk medycznych, niezwiązanych bezpośrednio z farmacją, w których moja rola polegała na stworzeniu odpowiednich modeli statystycznych i dokonaniu ich analizy [46d—54d].

Wraz z Panią dr Małgorzatą Lipniak z Katedry Toksykologii AM w Krakowie poszukiwaliśmy związku pomiędzy czynnikami środowiskowymi a zawartością wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych w pyłe opadowym [46d]. Dane środowiskowe obejmowały wielkość opadu atmosferycznego, usłonecznienie, stężenie dwutlenku siarki a także ilości sprzedanego paliwa na stacji benzynowej w pobliżu miejsca poboru pyłu. Moim zadaniem było napisanie programu komputerowego w celu wykonania analizy korelacji wielokrotnej. Niestety, zgromadzony materiał nie pozwolił na wykazanie statystycznej istotności współczynników korelacji cząstkowej dla poszczególnych czynników środowiskowych. Jedynie wpływ pory roku na zawartość poszczególnych WWA okazał się istotny statystycznie.

Rezultatem prac kierowanych przez Panią dr Marię Pamucką z Wojewódzkiego Ośrodka Onkologii w Opolu jest monografia dotycząca późnych uszkodzeń po leczeniu guzów mózgu u dzieci [47d]. Część tych wyników została również zaprezentowana na konferencji [48d, 49d]. Wykonana przeze mnie analiza sta-

tystyczna obejmowała wieloczynnikową kroczącą regresję probitów, dokładne testy niezależności i sporządzenie krzywych operacyjnych testu (*receiver operating curve* — ROC) dla przewidywań różnego typu uszkodzeń. Opracowanie statystyczne zostało wymienione przez jednego z recenzentów wśród innych walorów pracy.

Wśród licznych wyników uzyskanych w tych badaniach interesującym spostrzeżeniem, z punktu widzenia nauk farmaceutycznych, jest stwierdzenie istotnego statystycznie, negatywnego wpływu chemioterapii na ryzyko wystąpienia późnych objawów, przy równoczesnym braku dowodów na taki wpływ ze strony radioterapii.

W innym zespole, do którego trafiłem za sprawą prof. Piekoszewskiego, brałem udział w badaniach nad wpływem ostrych zatruc tlenkiem węgla na parametry krzepnięcia [50d]. Analiza statystyczna, której wykonanie było głównie moim zadaniem, wykazała w grupie zatrutych pacjentów istotnie wyższe wartości parametrów tPA (*tissue-type plasminogen activator*), PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*), aktywność PAI-1 oraz F1.2 (fragmenty protrombiny 1.2), a także t50% (okres półtrwania dla rozpadu (*lysis*)) w porównaniu z grupą kontrolną. Niższa natomiast była aktywność tPA w grupie pacjentów. Zastosowanie liniowej regresji wielorakiej wykazało w grupie osób zatrutych istotną statystycznie zależność parametru t50% od F1.2, aktywności PAI-1, stężenia hemoglobiny tlenkowej i fibrynogenu, przy czym najsilniejszym predyktorem był parametr F1.2.

Zostałem również zaproszony do udziału w opracowaniu wyników badań nad zależnością między narażeniem na dym tytoniowy a uszkodzeniem śródbłonna u pacjentów z chorobą wieńcową [51d].

Studium objęło 181 pacjentów z zaawansowaną chorobą wieńcową. U chorych oznaczano asymetryczną dimetyloargininę (ADMA), trombomodulinę (TM), inhibitor aktywatora plazminogenu (PAI-1) oraz stężenie kotyniny służącej za wskaźnik palenia tytoniu. Wszystkie trzy parametry (ADMA, TM i PAI-1) były istotnie wyższe u palących tytoń. Wykonana przeze mnie analiza regresji wielokrotnej wykazała, że kotynina jest istotnym predyktorem tych parametrów w grupie pacjentów deklarujących palenie; w przypadku ADMA istotnym predyktorem było również stężenie kreatyniny w surowicy. Jako, że większe wartości stężenia kotyniny w surowicy sprzyjają wyższym wartościom ADMA i związanemu z tym hamowaniu fibrynolizy, kontynuowanie palenia tytoniu może jeszcze bardziej uszkadzać śródbłonek, nawet pomimo jego już istniejącego, długotrwałego uszkodzenia związanego z zaawansowaną chorobą wieńcową.

W związku z tym artykułem autorzy z Turcji przesłali list do redakcji [94], w którym zwracają uwagę, że pacjenci objęci badaniem zażywali różne leki z grupy statyn, które w różnym stopniu mogą modyfikować (zmniejszać) ADMA. W odpowiedzi [52d] wyjaśniono, że pacjentów leczono jednym z dwóch leków: symwastatyną lub atorwastatyną, a proporcje ich stosowania w obu grupach były zbliżone. Stwierdzono również, że dostępne dane wskazują na znacznie silniejszy wpływ kotyniny w porównaniu z rodzajem podawanej statyny. Moja rola w przygotowaniu tej odpowiedzi ograniczała się do odwołania się do wcześniejszych analiz statystycznych.

Analiza statystyczna była także moim udziałem w badaniach stężeń kwasu walproinowego (VPA) oraz jego niektórych metabolitów zarówno podczas terapii jak i w przypadkach zatrucia [53d]. W badaniach tych uczestniczyłem na zaproszenie Pani dr Wilimowskiej. Materiał biologiczny stanowiły próbki surowicy krwi 26 pacjentów z podejrzeniem ostrego zatrucia VPA, a w drugiej grupie 27 próbek surowicy pacjentów leczonych VPA z różnych wskazań lekarskich. VPA i jego metabolity: 2-en-VPA, 4-en-VPA i 3-keto-VPA oznaczano w surowicy krwi zwalidowaną metodą chromatografii gazowej sprzężoną ze spektrometrią mas w opcji jonizacji elektronowej (CG-EI-MS). Wyznaczano współczynniki Apple'a (iloraz stężenia VPA i wybranego metabolitu) i porównywano je między grupami. Pozwoliło to sformułować m.in. następujące wnioski: W ostrym zatruciu VPA dochodzi do wysycenia przemian metabolicznych na etapie β -oksydacji. Proces utleniania 2-en-VPA do 3-keto-VPA ulega zwolnieniu po dawkach toksycznych. Przyjęcie dawek toksycznych VPA skutkuje wzmożonym powstawaniem 4-en-VPA.

Na zaproszenie prof. Piekoszewskiego uczestniczyłem również w poszukiwaniu związku pomiędzy stężeniami metali istotnych i toksycznych we włosach i paznokciach a ryzykiem zachorowania na raka krtani [54d]. Ważnym wątkiem powstałej w wyniku tej współpracy publikacji jest wykonana przeze mnie zaawansowana analiza statystyczna. Badaniem objęto 68 pacjentów z rozpoznaniem rakiem krtani i 78 zdrowych ochotników. Pobrane próbki włosów i paznokci poddano obróbce chemicznej. W uzyskanym materiale oznaczano metale istotne i toksyczne. Kadm, kobalt, miedź, żelazo, mangan, ołów i cynk oznaczano aparatem ICP-MS Elan DRC (Perkin-Elmer, USA), natomiast do oznaczania wapnia i magnezu użyto optycznego spektrometru emisyjnego (ICP-OES) Optima 2100DV (Perkin-Elmer, USA). Oprócz stężeń pierwiastków w analizie statystycznej wykorzystano również dane dotyczące zwyczajów żywieniowych i stosowanych używek. Zastosowane techniki eksploracji danych obejmowały wielokrotną regresję logistyczną, kanoniczną analizę dyskryminacyjną, drzewa klasyfikacyjne, sztuczne sieci neuronowe i maszyny wektorów nośnych (*support vector machines*, SVM). Ze względu na liczne braki danych w części modeli zastosowano technikę imputacji (uzupełnienia danych). Wraz z różnymi kryteriami wyboru zmiennych objaśniających pozwoliło to wyróżnić 28 modeli badanej zależności. Zbiór danych został podzielony na dwie lub trzy części - podzbiór uczący i testowy lub uczący, walidacyjny i testowy. Opcjonalny podzbiór walidacyjny miał za zadanie zapobiegać zjawisku "przeuczenia".

Wyniki najlepiej zrównoważone między te podzbiory uzyskano dla regresji logistycznej, sztucznych sieci neuronowych (choć wystąpiło tu przeuczenie) i kanonicznej analizy dyskryminacji. Większość zbudowanych modeli jako czynniki istotnie wpływające na prawdopodobieństwo raka krtani zawierała stężenia Ca, Pb i Cu we włosach oraz Zn lub Cr w paznokciach. Wysokie stężenia Ca i Cu sprzyjały zmniejszeniu ryzyka zachorowania, natomiast większe stężenia Pb, Cr i Zn zwiększają to ryzyko. Większość modeli zawierała również dietę zbożową: obecność produktów zbożowych w diecie sprzyja zmniejszeniu prawdopodobieństwa raka krtani.

5.7 Inne prace oryginalne

Wraz z dr Marią Wójcik-Jawień (małżonką w życiu prywatnym), we współpracy z firmą Kamssoft S.A. od wielu lat zajmujemy się tworzeniem i utrzymaniem wbudowanego w program apteczny modułu ostrzegającego przed niebezpiecznymi interakcjami [95]. Moja rola polega na współpracy w opracowaniu koncepcji bazy danych, jej utrzymaniu, modernizacji i zapewnieniu spójności. W ramach tej działalności dokonaliśmy licznych obserwacji, które zostały zaprezentowane w postaci kilku publikacji [12d—15d].

W celu praktycznego zbadania problemu interakcji leków u pacjentów apteki otwartej przeprowadzono analizę recept zrealizowanych w ciągu dwóch miesięcy 2006 roku w jednej z aptek w miejscowości Zabierzów [14d, 15d]. W utworzonej bazie danych znalazło się 7395 recept wydanych 2516 pacjentom przez 665 lekarzy. Identyfikatory pacjentów i lekarzy zostały poddane anonimizacji. Stwierdzono, że interakcje występują u około 30% pacjentów realizujących recepty. Część tych interakcji może prowadzić do bardzo poważnych konsekwencji (arytmia, krwotok). W przeważającej mierze interakcje te dotyczyły leków zapisanych przez tego samego lekarza i wykupionych przez pacjenta w tym samym dniu.

Moim zadaniem była implementacja bazy danych umożliwiającej wprowadzenie i przetwarzanie anonimizowanych danych, udział w analizie statystycznej i wykonanie wykresów.

Brałem też udział w badaniu wykorzystania źródeł informacji w aptekach Krakowa w roku 2013 [16d]. Do badania wytypowano 48 aptek otwartych i 4 apteki szpitalne; ostatecznie udało się uzyskać zgodę kierowników 23 aptek otwartych i 3 szpitalnych na sporządzenie listy posiadanych źródeł informacji o leku oraz przeprowadzenie ankiety wśród pracowników tych aptek. Ankietę wypełniło łącznie 77 magistrów i 50 techników. Wszystkie apteki posiadały obowiązującą (w świetle rozporządzeń Ministra Zdrowia) literaturę oraz „Pharmindex - kompendium leków”. Apteki szpitalne miały znacząco bogatsze zbiory literatury specjalistycznej. Ogólne wyniki ankiety wskazują jednak, że dostęp do czasopism naukowych i znajomość serwisów internetowych wśród czynnych zawodowo farmaceutów są na niskim poziomie. Wielu ankietowanych nie wymieniło żadnego specjalistycznego serwisu internetowego, mimo że niemal wszyscy mają w pracy dostęp do Internetu. Naukowe periodyki były dostępne jedynie w nielicznych aptekach otwartych, co zapewne wynika z oszczędnościowej polityki właścicieli placówek. Dostęp do źródeł informacji w aptekach szpitalnych nie budzi zastrzeżeń, choć i tu ograniczenia finansowe uwidaczniają się np. w rezygnacji z drukowanych wydań czasopism dostępnych *online*.

Mój udział w realizacji tej pracy obejmował implementację bazy danych umożliwiającej wprowadzenie wyników ankiet, udział w statystycznej analizie danych i graficznym opracowaniu wyników.

Praca dydaktyczna zajmuje w mojej działalności zawodowej pierwsze miejsce, lecz ostatnie w kategorii oryginalnych publikacji metodycznych: potrafię wymienić tylko jedną [55d]. W referacie tym, powstałym we wczesnym okresie powszechnej komputeryzacji życia publicznego, dzielimy się swymi doświadcze-

niami z wykorzystania metod informatycznych w dydaktyce na wydziale farmaceutycznym wyższej uczelni. Przedstawiamy przykłady własnych programów stworzonych do celów dydaktycznych i wymieniamy spostrzeżenia poczynione przy ich wykorzystaniu.

W późniejszym czasie opracowałem wiele pomocy dydaktycznych, w tym sporo programów komputerowych, ale związanych z nimi spostrzeżeń metodycznych nie publikowałem.

Miałem też okazję współpracować z Panem prof. dr hab. Bolesławem Brodą tworząc program komputerowy służący jako pomoc w sporządzaniu ziołowych mieszanek leczniczych [57d]. Program grupował surowce wg podobieństwa cech farmakologicznych zgodnie z metodą opisaną w pracy [96].

Zupełnie nie związanym z pracą na Wydziale Farmaceutycznym projektem było stworzenie oprogramowania do cyfrowego przetwarzania termohigrogramów. Te papierowe zapisy dobowych zmian temperatury i wilgotności powietrza wykonane przez rejestrator samopiszący są jednymi z podstawowych danych obserwacyjnych meteorologa i klimatologa. Przekształcenie ich w postać cyfrową wymagało, po zeskanowaniu, oddzielenia linii pomiarowej od krzywoliniowej siatki współrzędnych, innych nadruków i plam oraz kalibracji i przekształcenia do odpowiedniego układu współrzędnych. Opracowałem i zaimplementowałem algorytmy realizujące półautomatycznie (w interakcji z użytkownikiem) te czynności. Pracy tej, wykonanej na zlecenie Zakładu Klimatologii UJ, nadałem jednak także wymiar medyczny. Pokazałem, że stworzone oprogramowanie można wykorzystać do cyfrowego przetwarzania zapisów z wszelkiego rodzaju rejestratorów, w tym także aparatury medycznej, jak np. zapisów EKG, co zaprezentowałem na konferencji „Komputery w Medycynie” w 1994 roku [56d]. Rozwiązanie to spotkało się z zainteresowaniem. Zainspirowało obecnych na konferencji pracowników Instytutu Techniki i Aparatury Medycznej w Zabrze do wykorzystania proponowanych rozwiązań do analizy kardiogramów.

W pierwotnym zastosowaniu klimatologicznym oprogramowanie to było jeszcze długo używane do przetwarzania zarówno danych archiwalnych jak i bieżących odczytów z samopisów. Przed kilku laty zostało ono przeze mnie gruntownie zmodernizowane i dostosowane do współczesnego sprzętu i oprogramowania. Istotnie ulepszyłem algorytm separacji linii pomiarowej wprowadzając interaktywny moduł uczenia z wykorzystaniem prostej sztucznej sieci neuronowej [58d].

5.8 Prace przeglądowe

Prace o charakterze przeglądowym, których byłem jednym z autorów, miały z zasady na celu promowanie stosowania różnych technologii informatycznych w naukach farmaceutycznych.

W napisanej wraz z Marią Wójcik-Jawień pracy o źródłach informacji [61d] zwracaliśmy uwagę czytelnika na rosnące znaczenie bibliograficznych baz danych i nadciągającą erę Internetu, podkreślając również niezbywalne znaczenie tradycyjnych źródeł.

Artykuł ten znalazł swą kontynuację w wykonanej pod moim kierunkiem

pracy magisterskiej poświęconej farmaceutycznym zasobom Internetu [97]. Opracowanie to zostało nagrodzone na ogólnopolskim konkursie prac magisterskich zorganizowanym przez Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne. Po uzyskaniu dyplomu Autorka opracowała serwis internetowy prezentujący i rozszerzający wyniki jej pracy [98]. Przedstawiliśmy je również w postaci publikacji w Farmacji Polskiej [62d]. Serwis internetowy przez pewien czas cieszył się dużym zainteresowaniem i przychylnymi opiniami farmaceutów.

Kolejna praca magisterska, która zostawiła po sobie ślad w postaci artykułu przeglądowego została wykonana w roku 2001. Zadaniem magistranta było dokonanie przeglądu aktualnie dostępnego oprogramowania służącego modelowaniu farmakokinetycznemu [99]. Również w tym przypadku magistrant opracował z moją pomocą serwis internetowy zawierający wyniki jego pracy [63d]. Opublikowaliśmy również dwa artykuły poglądowe: pierwszy, stanowiący ogólne wprowadzenie do matematycznych metod modelowania farmakokinetyczno-farmakodynamicznego [64d] i drugi – poświęcony omówieniu dostępnego oprogramowania [65d].

Bibliografia

- [1d] Jawień, W. *Konstrukcja komputerowego systemu informacji o leku o cechach systemu ekspertowego w zakresie leków krążeniowych*. Praca doktorska, Akademia Medyczna im. Mikołaja Kopernika w Krakowie, 1990.
- [2d] Wójcik-Jawień, M. i Jawień, W. KARDIO-LEK: System informacyjny i doradczy dla leków krążeniowych. W: *Krajowa konferencja naukowa „Komputery w medycynie”*. Łódź, 1989.
- [3d] Jawień, M. i Jawień, W. Computerized drug information system and expert system as an aid in optimization of pharmacotherapy. An example of existing system for cardiovascular drugs. *Pharmaceutisch Weekblad*, **13**(5 suppl.):I, 1991.
- [4d] Jawień, M. i Jawień, W. Computerized drug information system and expert system as an aid in optimization of pharmacotherapy. An example of existing system for cardiovascular drugs. W: J. Lazowski, M. Jankowiak i N. Müller, (red.), *Progress in clinical pharmacy: Age and Pharmacotherapy. Proceedings of 20th European Symposium on Clinical Pharmacy*. ESCP, JM Publishing House, Poznań, 1992.
- [5d] Jawień, M. i Jawień, W. Interactive drug treatment system. *Pharmacy World and Science*, **15**(3 suppl.):D5, 1993.
- [6d] Jawień, M. i Jawień, W. Interactive drug treatment system. W: *ESCP 2nd European Workshop on Drug Information*. Brighton, 1993.
- [7d] Wójcik-Jawień, M., Jawień, W. i Knapek, A. Antybiotyk - system doradczy wspomagający dobór antybiotyku w zakażeniach układu oddechowego. W: *IV Zjazd Towarzystwa Terapii Monitorowanej*. Kraków, 1995.

- [8d] Wójcik-Jawień, M. i Jawień, W. Komputerowy system doradczy przewodnikiem w gąszczu zasad współczesnej farmakoterapii. W: *XVII Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego*. Kraków, 1998.
- [9d] Wójcik-Jawień, M. i Jawień, W. Combination antibiotic therapy consultant. W: *ESCP 4th European Conference on Drug Information*. Amsterdam, 1997.
- [10d] Wójcik-Jawień, M., Jawień, W. i Marchaj, P. System doradczy wspomagający farmakoterapię zakażeń HIV. W: *VIII Ogólnopolski Zjazd Towarzystwa Terapii Monitorowanej*. Wrocław, 2003.
- [11d] Wójcik-Jawień, M., Jawień, W. i Marchaj, P. System doradczy wspomagający farmakoterapię zakażeń HIV. *Probl. Ter. Monitor.*, **14** supl. 1:51, 2003.
- [12d] Jawień, M. i Jawień, W. Zapobieganie niebezpiecznym interakcjom – baza danych. W: *II Ogólnopolskie Sympozjum Naukowe „Niepożądane działania leków”*. Poznań, 2004.
- [13d] Jawień, M. i Jawień, W. Rola farmaceuty w zapobieganiu niebezpiecznym interakcjom. W: *XIX Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego*. Wrocław, 2004.
- [14d] Wójcik-Jawień, M., Jawień, W. i Gryc, M. Ocena problemu interakcji leków na podstawie analizy recept zrealizowanych w aptece otwartej. *Farm. Pol.*, **63**:803–812, 2007. **IC=3.610**.
- [15d] Wójcik-Jawień, M., Jawień, W., Piotrowicz, J. i Gryc, M. Interakcje leków w aptece otwartej – częstość, istotność kliniczna, zapobieganie. W: *XX Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego*. Katowice, 2007.
- [16d] Bogacz, A., Wójcik-Jawień, M. i Jawień, W. Wykorzystanie źródeł informacji o leku w aptekach Krakowa. *Farm. Pol.*, **69**(3):145–153, 2013. **MNiSW 3**.
- [17d] Pach, J., Panas, M. i Jawień, W. Opracowanie systemu identyfikacji różnych postaci leków. W: *XVII Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego*. Kraków, 1998.
- [18d] Panas, M., Pach, J. i Jawień, W. Komputerowy system identyfikacji różnych postaci leków. W: *VII Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego*. Międzyzdroje, 1999.
- [19d] Panas, M., Pach, J. i Jawień, W. Założenia komputerowego systemu identyfikacji różnych postaci leków. W: *XVIII Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego*. Poznań, 2001.

- [20d] Dynarowicz, P. i Jawień, W. Numeryczna metoda określania stanu jonizacji pary związków o charakterze kwasowo-zasadowym w mieszaninie. *Farm. Pol.*, **47**:12–16, 1989.
- [21d] Dynarowicz, P. i Jawień, W. Surface behaviour of some phenol para-derivatives adsorbed at the free surface of water. *Coll. Surf.*, **62**:105–110, 1992. **IF=0.973**.
- [22d] Dynarowicz, P. i Jawień, W. Study on the interaction in mixed adsorbed films at the water/air interface. I. Phenol and its para-derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, **40**(12):3316–3318, 1992. **IF=1.098**.
- [23d] Dynarowicz, P. i Jawień, W. Study of the interaction in three-component system of *p*-cresol/*p*-halophenols/water. *Coll. Surf. A*, **70**:171–178, 1993. **IF=0.840**.
- [24d] Dynarowicz, P., Jawień, W., Miñones Trillo, J., Vila Romeau, N. i Conde Mouzo, O. Surface properties of didodecyldimethylammonium bromide adsorbed and spread at the water/air interface. *J. Colloid. Interface Sci.*, **174**:518–520, 1995. **IF=1.558**.
- [25d] Dynarowicz, P., Jawień, W., Miñones Trillo, J., Vila Romeau, N., Varela Sanchez-Cabalero, C., Iribarnegaray Jado, E. i Conde Mouzo, O. Molecular interaction in mixed spread films at the water/air interface. *Colloids and Surfaces A*, **97**:83–88, 1995. **IF=0.951**.
- [26d] Dynarowicz, P., Jawień, W., Miñones Trillo, J., Vila Romeau, N. i Conde Mouzo, O. Interaction between molecules in the mixed spread films at the water/air interface. *Progr. Colloid Polym. Sci.*, **105**:138–141, 1997.
- [27d] Dynarowicz-Łątka, P., Jawień, W., Miñones Trillo, J., Vila Romeau, N. i Conde Mouzo, O. Molecular Interaction in Langmuir Monolayers - Statistical Thermodynamic Approach. *Bull. Pol. Acad. Sci. Chemistry*, **46**:195–206, 1998.
- [28d] Dynarowicz, P. i Jawień, W. Statistical thermodynamics approach for estimation of the interaction parameters in the mixed Langmuir films at the water/air interface. *Coll. Polym. Sci.*, **274**:1094–1097, 1996. **IF=1.255**.
- [29d] Negrusz, A., Piekoszewski, W., Brandys, J. i Jawień, W. Wpływ alkoholu etylowego podawanego jednorazowo i chronicznie na dystrybucję amitryptyliny i nortryptyliny u szczurów. W: *Konferencja na temat interakcji alkoholu z lekami*. Łódź, 1988.
- [30d] Wójciak, Z., Okulicz-Kozaryn, I., Mikołajczak, P., Jawień, W., Wachowiak, R. i Bartczak, G. The effect of chlorpromazine on certain pharmacokinetic parameters of ethanol in Wistar rats. *Memoires Pharmaceutiques*, **CLXXI**:9–17, 1990.

- [31d] Witek, J., Danek, A., Jawień, W., Grodzicki, T. i Klarman-Żak, E. Comparison of Bayesian and Chiou methods for individualisation of aminophylline dosing regimen in geriatric patients. W: *12th International Symposium of Clinical Pharmacology*. Wrocław, 1988.
- [32d] Szymura-Oleksiak, J., Szot, M., Jawień, W. i Czapiński, P. Zastosowanie populacyjnych parametrów farmakokinetycznych w optymalizacji dawkowania antybiotyków aminoglikozydowych. W: *I Zjazd Towarzystwa Terapii Monitorowanej*. Wenecja k. Żnina, 1991.
- [33d] Szymura-Oleksiak, J., Walczak, M., Jawień, W. i Kurek, E. Zastosowanie farmakokinetyki populacyjnej w optymalizacji dawkowania antybiotyków aminoglikozydowych. *Problemy Terapii Monitorowanej*, **5**:3–9, 1994.
- [34d] Jawień, W. Badanie własności numerycznych zagadnień farmakokinetyki populacyjnej. W: *III Krajowa konferencja naukowa „Komputery w medycynie”*. Łódź, 1994.
- [35d] Jawień, W. Farmakokinetyka a programowanie obiektowe. W: *IV Zjazd Towarzystwa Terapii Monitorowanej*. Kraków, 1995.
- [36d] Piekoszewski, W., Florek, E., Szpak, D., Kramer, L. i Jawień, W. Carbamazepine intoxication in alcohol dependent epileptic patients. *Pharmacol. Rep.*, **62**:398–404, 2010. **IF=2.500**. **MNiSW 20**. **IC=26.380**.
- [37d] Jawień, W. Nie tylko NONMEM, czyli o eksperymentach statystycznych w farmakokinetyce populacyjnej. *Probl. Ter. Monitor.*, **16**(57):87, 2005.
- [38d] Jawień, W., Krypel, Ł. i Piekoszewski, W. A comparison of computational approaches to the population pharmacokinetics. An example of toxicological data. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*, **65**(1):129–134, 2008. **MNiSW 6**. **IC=6.690**.
- [39d] Ciszowski, K., Sein Anand, J., Wilimowska, J. i Jawień, W. Obraz kliniczny ostrych zatruc olanzapiną. *Przeegl. Lek.*, **68**(8):426–433, 2011. **MNiSW 5**. **IC=4.96**.
- [40d] Ciszowski, K., Sein Anand, J., Wilimowska, J. i Jawień, W. Badania laboratoryjne w ostrych zatruciach olanzapiną. *Przeegl. Lek.*, **68**(8):417–421, 2011. **MNiSW 5**. **IC=4.96**.
- [41d] Tylutki, Z., Jawień, W., Ciszowski, K., Wilimowska, J. i Sein Anand, J. Abnormal olanzapine toxicokinetic profiles – population pharmacokinetic analysis. *Toxicol. Mech. Meth.*, **25**(1):1–12, 2015. **IF=1.517**. **MNiSW 15**.
- [42d] Majcherczyk, J., Kulza, M., Seńczuk-Przybyłowska, M., Jawień, W., Piekoszewski, W. i Florek, E. Wpływ dymu tytoniowego na farmakokinetykę citalopramu i jego enancjomerów. *Przeegl. Lek.*, **68**:714–718, 2011. **MNiSW 5**. **IC=4.96**.

- [43d] Majcherczyk, J., Kulza, M., Seńczuk-Przybyłowska, M., Florek, E., Jawień, W. i Piekoszewski, W. Influence of tobacco smoke on the pharmacokinetics of citalopram and its enantiomers. *J. Physiol. Pharmacol.*, **63**(1):95–100, 2012. **IF=2.476**. **MNiSW 25**. **IC=26.05**.
- [44d] Kasperek, R., Zimmer, L., Jawień, W. i Poleszak, E. Metoda HPLC do oznaczania diklofenaku sodu i chlorowodoru papaweryny w osoczu królików do oceny dostępności biologicznej substancji z tabletek. W: *III Ogólnopolskie sympozjum pt. „Nowoczesne techniki badawcze w ocenie jakości produktów leczniczych”*. Lublin, 2012.
- [45d] Szymura-Oleksiak, J., Kryczyk, A., Szafarz, M., Jawień, W. i Kieć-Kononowicz, K. Binding of 1-[3-(4-tert-butyl-phenoxy)propyl]piperidine, a new non imidazole histamine H₃ receptor antagonist to bovine serum albumin. *Acta Pol. Pharm. – Drug Res.*, **69**(6):1043–1047, 2012. **IF=0.665**. **MNiSW 15**. **IC=13.18**.
- [46d] Lipniak, M. i Jawień, W. Wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (WWA) w pyłe opadowym. *Roczn. PZH*, **39**:156–160, 1988.
- [47d] Pamucka, M., Czopkiewicz, L., Jawień, W., Kośniewski, W., Tokar, P. i Polednia-Jabłońska, K. *Późne uszkodzenia po leczeniu guzów mózgu u dzieci*. Wydawnictwo i Drukarnia Św. Krzyża, Opole, 2008.
- [48d] Pamucka, M., Czopkiewicz, L., Jawień, W., Kośniewski, W., Tokar, P. i Polednia-Jabłońska, K. Late damages after children’s brain tumor treatment. W: *8th Congress of the European-Association-for-Neuro-Oncology*. Barcelona, 2008.
- [49d] Pamucka, M., Czopkiewicz, L., Jawień, W., Kośniewski, W., Tokar, P. i Polednia-Jabłońska, K. Late damages after children’s brain tumor treatment. *Neurooncology*, **10**:1122, 2008.
- [50d] Gawlikowski, T., Gomółka, E., Piekoszewski, W., Jawień, W. i Undas, A. Acute CO poisoning is associated with impaired fibrinolysis and increased thrombin generation. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, **112**(5):352–356, 2013. **IF=2.294**. **MNiSW 25**.
- [51d] Szpak, D., Grochowalski, A., Chrząszcz, R., Florek, E., Jawień, W. i Undas, A. Tobacco smoke exposure and endothelial dysfunction in patients with advanced coronary artery disease. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, **123**(9):474–481, 2013. **IF=2.052**. **MNiSW 30**. **IC=21.34**.
- [52d] Szpak, D., Grochowalski, A., Chrząszcz, R., Florek, E., Jawień, W. i Undas, A. Different types of statins might act differently in reducing plasma asymmetric dimethylarginine levels. Authors’ reply. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, **123**(10):562–563, 2013. **IF=1.833***. **MNiSW 30***.

- [53d] Wilimowska, J., Kłys, M. i Jawień, W. Analiza zmienności stężeń kwasu walproinowego oraz jego wybranych metabolitów w surowicy krwi pacjentów podczas terapii lekiem i w zatruciach. *Arch. Med. Sąd. Kryminol.*, **64**(4):212–239, 2014. **MNiSW 5**.
- [54d] Golasik, M., Jawień, W., Przybyłowicz, A., Szyfter, W., Herman, M., Golusiński, W., Florek, E. i Piekoszewski, W. Classification models based on level of metals in hair and nails of laryngeal cancer patients. Diagnosis support or rather speculation? *Metallomics*, **7**:455–465, 2015. **IF=3.585**. **MNiSW 30**.
- [55d] Jawień, M., Ożóg, J. i Jawień, W. Komputery w dydaktyce na wydziale farmaceutycznym. W: *II Krajowa konferencja naukowa „Komputery w medycynie”*. Łódź, 1991.
- [56d] Jawień, W. Możliwość wykorzystania skanera do analizy archiwalnych danych z rejestratorów samopiszących. W: *III Krajowa konferencja naukowa „Komputery w medycynie”*. Łódź, 1994.
- [57d] Jawień, W., Broda, B. i Grzybek, J. Program komputerowy Herba-Tax jako pomoc w sporządzaniu ziółowych mieszanek leczniczych. W: *XV Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego*. Warszawa, 1992.
- [58d] Grzyborowska, A. i Jawień, W. Metodyka cyfrowego opracowania termohigrogramów. *Zesz. Nauk. UJ, Prace Geogr.*, **119**:101–106, 2008. **MNiSW 4**.
- [59d] Danek, A. i Jawień, W. Zastosowanie metody Bayesa do indywidualizacji farmakoterapii. *Terapia Monitorowana*, **1**:10–15, 1988.
- [60d] Jawień, W. Kierunki zastosowań komputerów w indywidualizacji farmakoterapii. W: *IV Zjazd Towarzystwa Terapii Monitorowanej*. Kraków, 1995.
- [61d] Wójcik-Jawień, M. i Jawień, W. Źródła informacji o leku. *Farm. Pol.*, **53**:8–13, 1997.
- [62d] Haratym, A. i Jawień, W. Internet i farmacja: małżeństwo z rozsądku. *Farm. Pol.*, **56**(20):947–954, 2000. **MNiSW 2**.
- [63d] Wandas, M. i Jawień, W. Przegląd i ocena oprogramowania do modelowania i analizy farmakokinetycznej.
<http://farmacja.cm-uj.krakow.pl/pksoft>.
- [64d] Jawień, W. i Wandas, M. Praktyka modelowania farmakokinetyczno-farmakodynamicznego. Część I. Aspekt statystyczny i obliczeniowy. *Farm. Pol.*, **60**:891–896, 2004. **MNiSW 2**. **IC=2.740**.
- [65d] Jawień, W. i Wandas, M. Praktyka modelowania farmakokinetyczno-farmakodynamicznego. Część II. Programy komputerowe. *Farm. Pol.*, **60**:939–945, 2004. **MNiSW 2**. **IC=2.740**.

- [66d] Jawień, W. Dostępność biologiczna i biorównoważność: ewolucja pojęć. W: *XIX Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego*. Wrocław, 2004.
- [67d] Kołodziej, J., Korlatowicz, M., Bożek, S., Jawień, W. i Śmietański, J. Ćwiczenia laboratoryjne z informatyki. <http://farmacja.cm-uj.krakow.pl/dyd/inf/skrypt.pdf>, 2014.
- [68H] Jawień, W., Majcherczyk, J., Kulza, M., Florek, E. i Piekoszewski, W. How to combine non-compartmental analysis with the population pharmacokinetics. A study of tobacco smoke's influence on the bioavailability of racemic citalopram in rats. *Pharmacol. Rep.*, **65**(2):517–524, 2013. **IF=2.165. MNiSW 25. IC=26.43.**
- [69] Cholewa, W. i Pedrycz, W. *Systemy doradcze*. Politechnika Śląska, Gliwice, 1987.
- [70] Buchanan, B. i Shortliffe, E. *Rule-Based Expert Systems. The Mycin Experiments of the Stanford Heuristic Programming Project*. Addison-Wesley, Reading, MA, 1984.
- [71] Czogała, E. i Pedrycz, W. *Elementy i metody teorii zbiorów rozmytych*. PWN, Warszawa, 1985.
- [72] Wójcik-Jawień, M. *Baza wiedzy o lekach krążeniowych dla potrzeb konstrukcji komputerowego systemu informacji i systemu doradczego*. Praca doktorska, Akademia Medyczna im. Mikołaja Kopernika w Krakowie, 1990.
- [73] Knappek, A. *System doradczy wspomagający antybiotykoterapię zakażeń układu oddechowego (Naukowa informacja o leku)*. Praca magisterska, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, 1995.
- [74] Marchaj, P. *Komputerowy system wspomagający farmakoterapię pacjentów z zespołem AIDS*. Praca magisterska, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, 2002.
- [75] Pałka, P. *Standardy leczenia nadciśnienia tętniczego – komputerowy system doradczy*. Praca magisterska, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, 2011.
- [76] Zając, A. *Zasady farmakoterapii skojarzonej nadciśnienia tętniczego i dusznicy bolesnej – komputerowy system doradczy*. Praca magisterska, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, 2012.
- [77] Paluch, M. i Filek, M. Effect of para-substituted phenols on the surface potential and on the surface tension at the water/air interface. *J. Colloid Interface Sci.*, **73**:282–286, 1980.
- [78] Hicks, J.M., Kemnitz, K., Eisenthal, K. i Heinz, T. Studies of liquid surfaces by second harmonic generation. *J. Phys. Chem.*, **90**:560–562, 1986.

- [79] Press, W.H., Teukolsky, S.A., Vetterling, W.T. i Flannery, B.P. *Numerical recipes. The art of scientific computing*. Cambridge University Press, Cambridge, 3rd wyd., 2007.
- [80] Rubingh, D.N. *Solution Chemistry of Surfactants*, vol. 1, 337–354. Plenum Press, New York, 1979.
- [81] Rosen, M.J. i Zhao, F. Binary mixtures of surfactants. The effect of structural and microenvironmental factors on molecular interaction at the aqueous solution/air interface. *Journal of Colloid and Interface Science*, **95**(2):443 – 452, 1983.
- [82] Joos, P. i Demel, R.A. The interaction energies of cholesterol and lecithin in spread mixed monolayers at the air-water interface. *Biochim. Biophys. Acta*, 447–457, 1969.
- [83] Chiou, W.L., Gadalla, M.A. i Peng, G.W. Method for the rapid estimation of the total body drug clearance and adjustment of dosage regimens in patients during a constant-rate intravenous infusion. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **6**(2):135–151, 1978.
- [84] Szot, M. *Farmakokinetyka populacyjna antybiotyków aminoglikozydowych*. Praca magisterska, Akademia Medyczna im. Mikołaja Kopernika w Krakowie, Kraków, 1990.
- [85] Sheiner, L.B., Beal, S. i Boeckmann, A., (red.). *NONMEM User's Guides*. University of California, San Francisco, 1992.
- [86] Thermo Electron Corporation. *Thermo Kinetica — Help*, 2005.
- [87] Jelliffe, R., Schumitzky, A., Bayard, D., Guildler, M.V., Neely, M. i Bustad, A. The USC*PACK collection of BigWinPops software for non-parametric adaptive grid (NPAG) population PK/PD modeling, and the MM-USCPACK clinical software. W: *PAGE 16*, 1211. Kopenhaga, 2007.
- [88] Lunn, D. PK Bugs User Guide. <http://www.winbugs-development.org.uk>, 2007.
- [89] Krypel, Ł. *Analiza i ocena programów komputerowych z zakresu farmakokinetyki populacyjnej*. Praca magisterska, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, 2007.
- [90] Zoła, R. *Problemy indywidualnego i populacyjnego modelowania toksykokinetycznego*. Praca magisterska, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, 2009.
- [91] Chmura, M. *Nowe metody modelowania populacyjnego w farmakokinetyce*. Praca magisterska, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, 2010.
- [92] Tylutki, Z. *Badanie anomalnych profili toksykokinetycznych metodami farmakokinetyki populacyjnej*. Praca magisterska, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, 2013.

- [93] Lixoft, Orsay, Francja. *Monolix Version 4.2.2*, 2013.
- [94] Kurtoglu, E., Balta, S., Sincer, I. i Yilmaz, M. Different types of statins might act differently in reducing plasma asymmetric dimethylarginine levels. Letter to the Editor. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, **123**(10):562–563, 2013.
- [95] Olesch, A. Fundament bezpiecznego leczenia. *Miesięcznik OSOZ*, (3):11–12, 2012.
- [96] Broda, B. Metoda sporządzania mieszanek ziolowych o zamierzonym działaniu leczniczym. *Farm.Pol.*, **45**:377, 1989.
- [97] Haratym, A. *Zasoby Internetu w zakresie informacji farmaceutycznej*. Praca magisterska, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, 1999.
- [98] Haratym, A. Farmaceutyczne zasoby Internetu. <http://farmacja.cm-uj.krakow.pl/FZI>, 2003.
- [99] Wandas, M. *Przegląd i ocena dostępnego oprogramowania do modelowania farmakokinetycznego*. Praca magisterska, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, 2001.

Osiągnięcia dydaktyczne

W toku mej pracy zawodowej opracowałem i realizuję lub realizowałem autorskie programy nauczania z zakresu przedmiotów wymienionych w Tabeli 6.1.

Tabela 6.1: Autorskie programy nauczania

Przedmiot	Kierunek studiów	Typ studiów
statystyka	analityka medyczna	jednolite magisterskie II stopnia
	farmacja	jednolite magisterskie
informatyka	nauki farmaceutyczne	III stopnia
	farmacja	jednolite magisterskie
	nauki farmaceutyczne	III stopnia
fizyka	analityka medyczna	jednolite magisterskie I stopnia
	farmacja	jednolite magisterskie
	analityka medyczna	jednolite magisterskie I stopnia
biofizyka	farmacja	jednolite magisterskie
	analityka medyczna	jednolite magisterskie I stopnia

Prowadziłem również zajęcia z różnych przedmiotów w ramach kursów koordynowanych przez inne osoby (Tabela 6.2).

Jestem współautorem skryptów z radiofarmacji [1d], chemii fizycznej [2d], farmakokinetyki [3d] naukowej informacji o leku [4d], informatyki [5d], biofizyki [6d] i autorem lub współautorem skryptów do ćwiczeń ze statystyki [7d, 8d].

Tabela 6.2: Inne zajęcia

Przedmiot	Forma zajęć	Kierunek studiów	Typ studiów
matematyka	ćwiczenia	analityka medyczna	jednolite magisterskie
chemia fizyczna	ćwiczenia rachunkowe	farmacja	jednolite magisterskie
farmakokinetyka	wykład fakultatywny	farmacja	jednolite magisterskie
statystyka	wykład	farmacja przemysłowa	podyplomowe
statystyka	ćwiczenia laboratoryjne	analityka medyczna	podyplomowe

Ponadto jestem autorem dwóch rozdziałów napisanego pod redakcją Prof. Tadeusza W. Hermanna podręcznika farmacji fizycznej [9d, 10d]. Publikacja ta została uhonorowana zespołową nagrodą przyznaną przez Ministra Zdrowia.

Tabela 6.3 zawiera wykaz prac magisterskich wykonanych pod moim kierunkiem.

Tabela 6.3: Tematy prac magisterskich wykonanych pod moim kierunkiem

Rok	Autor	Tytuł	Uwagi
1997	Aleksander Mendiak	Próba zastosowania sztucznych sieci neuronowych w modelowaniu farmakokinetyczno-farmakodynamicznym	ND
1998	Iwona Łazarczyk-Goleń	System doradczy wspomagający antybiotykoterapię wybranych schorzeń	
1999	Anna Haratym	Zasoby Internetu w zakresie informacji farmaceutycznej	NA[11d] I[12]
2001	Maciej Wandas	Przegląd i ocena dostępnego oprogramowania do modelowania farmakokinetycznego	A[13d, 14d] I[15]
2002	Patrycja Marchaj	Komputerowy system wspomagający farmakoterapię pacjentów z zespołem AIDS	K[16d]
2003	Ewelina Kozaczek	Podręcznik elektroniczny metod obliczeniowych stosowanych w farmakokinetyce	D
2007	Łukasz Krypel	Analiza i ocena programów komputerowych z zakresu farmakokinetyki populacyjnej	A[17d] K[18d]
2008	Edyta Witczak	Interaktywne pomoce dydaktyczne w nauczaniu farmakokinetyki populacyjnej	I[19]
2009	Robert Zoła	Problemy indywidualnego i populacyjnego modelowania toksykokinetycznego	
2010	Marta Chmura	Nowe metody modelowania populacyjnego w farmakokinetyce	
2011	Paulina Pałka	Standardy leczenia nadciśnienia tętniczego – komputerowy system doradczy	
2012	Andrzej Zając	Zasady farmakoterapii skojarzonej nadciśnienia tętniczego i dusznicy bolesnej – komputerowy system doradczy	
2013	Zofia Tylutki	Badanie anomalnych profili toksykokinetycznych metodami farmkokinetyki populacyjnej	A[20d]
2014	Łukasz Borula	Internetowe laboratorium obliczeń farmakokinetycznych	I[21]

Uwagi: N – praca nagrodzona w konkursie, I – w związku z pracą powstał serwis internetowy, A – wyniki zostały opublikowane w czasopiśmie naukowym, K – wyniki zostały przedstawione na konferencji naukowej, D – magistrant w toku swego dalszego rozwoju uzyskał stopień doktora

Bibliografia

- [1d] Danek, A., Jawień, W. i Silberring, J. *Zarys radiofarmacji*. AM im. Mikołaja Kopernika, 1983.
- [2d] Danek, A., Jawień, W., Panas, M., Szymura-Oleksiak, J., Witek, J. i Wójcik, M. *Pytania testowe z chemii fizycznej*. AM im. Mikołaja Kopernika, Kraków, 1984.
- [3d] Danek, A. i Jawień, W. *Zadania rachunkowe z farmakokinetyki z rozwiązaniami*. AM im. Mikołaja Kopernika, Kraków, 1984.
- [4d] Brandys, J., Jawień, M., Jawień, W. i Szot, W. *Wprowadzenie do naukowej informacji o leku*. AM im. Mikołaja Kopernika, Kraków, 1988.
- [5d] Kołodziej, J., Korlatowicz, M., Bożek, S., Jawień, W. i Śmiateński, J. Ćwiczenia laboratoryjne z informatyki.
<http://farmacja.cm-uj.krakow.pl/dyd/inf/skrypt.pdf>, 2014.
- [6d] Mycek, B., Wójcik-Jawień, M., Bożek, S. i Jawień, W. Ćwiczenia laboratoryjne z biofizyki.
<http://farmacja.cm-uj.krakow.pl/dyd/biofiz/skrypt.pdf>, 2013.
- [7d] Jawień, W. Ćwiczenia ze statystyki. Skrypt dla studentów analityki medycznej.
<http://farmacja.cm-uj.krakow.pl/dyd/stat/archiwum/skryptII.pdf>, 2009.
- [8d] Stanisław-Wallis, K. i Jawień, W. Ćwiczenia ze statystyki. Skrypt dla studentów analityki medycznej.
<http://farmacja.cm-uj.krakow.pl/dyd/stat/skrypt.pdf>, 2015.
- [9d] Jawień, W. Układy jednoskładnikowe i jednofazowe. W: T. Hermann, red., *Farmacja Fizyczna. Podręcznik dla studentów farmacji i analityki medycznej*, 59–112. PZWL, Warszawa, 1999.
- [10d] Jawień, W. Elementy radiofarmacji. W: T. Hermann, red., *Farmacja Fizyczna. Podręcznik dla studentów farmacji i analityki medycznej*, 533–553. PZWL, Warszawa, 1999.
- [11d] Haratym, A. i Jawień, W. Internet i farmacja: małżeństwo z rozsądku. *Farm. Pol.*, **56**(20):947–954, 2000. **MNiSW 2**.
- [12] Haratym, A. Farmaceutyczne zasoby Internetu.
<http://farmacja.cm-uj.krakow.pl/FZI>, 2003.
- [13d] Jawień, W. i Wandas, M. Praktyka modelowania farmakokinetyczno-farmakodynamicznego. Część I. Aspekt statystyczny i obliczeniowy. *Farm. Pol.*, **60**:891–896, 2004. **MNiSW 2. IC=2.740**.

- [14d] Jawień, W. i Wandas, M. Praktyka modelowania farmakokinetyczno-farmakodynamicznego. Część II. Programy komputerowe. *Farm. Pol.*, **60**:939–945, 2004. **MNiSW 2. IC=2.740.**
- [15d] Wandas, M. i Jawień, W. Przegląd i ocena oprogramowania do modelowania i analizy farmakokinetycznej.
<http://farmacja.cm-uj.krakow.pl/pksoft>.
- [16d] Wójcik-Jawień, M., Jawień, W. i Marchaj, P. System doradczy wspomagający farmakoterapię zakażeń HIV. *Probl. Ter. Monitor.*, **14** **supl.** 1:51, 2003.
- [17d] Jawień, W., Krypel, Ł. i Piekoszewski, W. A comparison of computational approaches to the population pharmacokinetics. An example of toxicological data. *Acta Polonae Pharmaceutica – Drug Research*, **65**(1):129–134, 2008. **MNiSW 6. IC=6.690.**
- [18d] Jawień, W., Krypel, Ł. i Piekoszewski, W. Porównanie metod obliczeniowych farmakokinetyki populacyjnej na przykładzie danych toksykologicznych. W: *XX Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego*. Katowice, 2007.
- [19] Witczak, E. Farmakokinetyka populacyjna. Podręcznik interaktywny.
<http://farmacja.cm-uj.krakow.pl/poppk>.
- [20d] Tylutki, Z., Jawień, W., Ciszowski, K., Wilimowska, J. i Sein Anand, J. Abnormal olanzapine toxicokinetic profiles – population pharmacokinetic analysis. *Toxicol. Mech. Meth.*, **25**(1):1–12, 2015. **IF=1.517. MNiSW 15.**
- [21] Borula, Ł. Internetowe laboratorium obliczeń farmakokinetycznych.
<http://farmacja.cm-uj.krakow.pl/~lukasz.borula>.

Informacja o współpracy naukowej, działalności organizacyjnej i popularyzującej naukę

7.1 Współpraca naukowa

7.1.1 Uczeni i ośrodki

Współpracuję lub współpracowałem z następującymi osobami spoza Wydziału Farmaceutycznego UJ (Tabela 7.1).

7.1.2 Udział w projektach naukowych

Byłem głównym wykonawcą w granie KBN „Statystyczno-termodynamiczny opis oddziaływań międzycząsteczkowych w mieszanych warstwach powierzchniowych Langmuira na granicy faz woda/powietrze” (umowa PB 0911/T09/95/09, czas realizacji 1.07.95-30.06.97).

7.1.3 Staże zagraniczne

W ramach programu Tempus Phare uczestniczyłem w dwóch dwutygodniowych zagranicznych stażach dydaktyczno-naukowych: w 1998 roku na Wydziale Chemii i Farmacji Uniwersytetu w Würzburgu i w 2000 roku na Wydziale Matematyki i Nauk Przyrodniczych Reńskiego Uniwersytetu Fryderyka Wilhelma w Bonn.

Tabela 7.1: Współpraca naukowa

Prof. dr hab. Patrycja Dynarowicz i	Wydział Chemii UJ	fizykochemiczne badania roztworów i faz powierzchniowych
Prof. Olga Conde Mouzo	Univ. Santiago de Compostella, Hiszpania	
Prof. dr hab. Wojciech Piekoszewski i	Wydział Chemii UJ	modelowanie farmakokinetyczne, statystyka medyczna
Prof. dr hab. Ewa Florek	Uniwersytet Medyczny w Poznaniu	
dr hab. Jacek Sein-Anand dr Krzysztof Ciszowski i dr Jolanta Wilmowska	Gdański Uniwersytet Medyczny Katedra Toksykologii i Chorób Środowiskowych UJCM	modelowanie toksykokinetyczne
dr Maria Pamucka	Opolskie Centrum Onkologii	statystyka medyczna
dr Regina Kasperek	Uniwersytet Medyczny w Lublinie	modelowanie farmakokinetyczne
mgr Alicja Grzyborska	Instytut Geografii i Gospodarki Przestrzennej UJ	informatyka

7.1.4 Recenzowanie prac

Byłem dotychczas recenzentem 10 oryginalnych prac naukowych dla czasopism o zasięgu międzynarodowym: *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* (2 prace), *Pharmaceutical Research* (1 praca), *Pharmacological Reports* (2 prace), *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research* (6 prac).

7.1.5 Inne

W 1995 roku w czasie IV Zjazdu Towarzystwa Terapii Monitorowanej przewodniczyłem obradom w sesji referatowej pt. „Zastosowanie programów komputerowych w indywidualizacji leczenia farmakologicznego”.

7.2 Działalność organizacyjna

Od roku 1990 corocznie uczestniczę w pracach Wydziałowych Komisji Rekrutacyjnych; od 1994 pełnię funkcję sekretarza WKR. W latach 2005–2007 byłem

również wydziałowym koordynatorem ds. Elektronicznej Rejestracji Kandydatów (ERK).

W latach 1993–1996 byłem członkiem Stałej Rektorskiej Komisji ds. Komputeryzacji UJ.

Współdziałałem z projektantem sieci komputerowej Wydziału Farmaceutycznego i nadzorowałem jej realizację. Od chwili powstania infrastruktury informatycznej Wydziału nieprzerwanie pełnię funkcję jej administratora, zajmując się konfiguracją i utrzymaniem serwerów i innych urządzeń aktywnych, współdziałając z Ośrodkiem Komputerowym UJCM oraz z Sekcją Urządzeń i Systemów Serwerowych (SUSS) UJ. Od 2007 roku sprawuję na Wydziale funkcję Lokalnego Administratora Bezpieczeństwa Informacji.

Wydziałową studencką pracownię komputerową zorganizowałem w 1996 r. Od tego czasu zajmuję się konfiguracją oraz modernizacją sprzętu i oprogramowania tej pracowni. W 2001 roku korzystając z uzyskanych przez Wydział środków programu Tempus Phare zorganizowałem pracownię do ćwiczeń laboratoryjnych z biofizyki gromadząc odpowiednią aparaturę. Od tej pory, w miarę dostępnych środków, systematycznie modernizuję i rozbudowuję wyposażenie pracowni. Niektóre pomoce wykonałem we własnym zakresie.

7.3 Działalność popularyzatorska

Jestem współautorem kilku prac poglądowych opublikowanych na łamach Farmacji Polskiej. Miały one przybliżyć zawodowo czynnym farmaceutom zagadnienia z zakresu źródeł informacji [1d], wprowadzić w tajniki farmaceutycznego Internetu [2d] lub zapoznać z oprogramowaniem używanym w farmakokinetycznych badaniach nad lekiem [3d, 4d]. Wygłosiłem również wykład na temat systemów doradczych na spotkaniu Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego.

Bibliografia

- [1d] Wójcik-Jawień, M. i Jawień, W. Źródła informacji o leku. *Farm. Pol.*, **53**:8–13, 1997.
- [2d] Haratym, A. i Jawień, W. Internet i farmacja: małżeństwo z rozsądku. *Farm. Pol.*, **56**(20):947–954, 2000. **MNiSW 2**.
- [3d] Jawień, W. i Wandas, M. Praktyka modelowania farmakokinetyczno-farmakodynamicznego. Część I. Aspekt statystyczny i obliczeniowy. *Farm. Pol.*, **60**:891–896, 2004. **MNiSW 2. IC=2.740**.
- [4d] Jawień, W. i Wandas, M. Praktyka modelowania farmakokinetyczno-farmakodynamicznego. Część II. Programy komputerowe. *Farm. Pol.*, **60**:939–945, 2004. **MNiSW 2. IC=2.740**.

Wojciech Jawień