GDAŃSKI
UNIWERSYTET
MEDYCZNY

www.gumed.edu.pl
58 349 11 11
info@gumed.edu.pl
ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a,
80-210 Gdańsk

PODPIS ZAUFANY
AGNIESZKA
ZIMMERMANN
04.09.2023 14:34:16 [GMT+2]
Dokument podpisany elektronicznie
podpisem zaufanym

Gdańsk, 21.08.2023 r.

Dr hab. n. farm. Agnieszka Zimmermann, prof. uczelni
Kierownik
Zakładu Prawa Medycznego i Farmaceutycznego
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

RECENZJA

rozprawy doktorskiej Pani mgr Elżbiety Jaworskiej
pt. „Algorytmy postępowania podczas dyspensowania leków z grupy IPP i antagonistów receptorów histaminowych”
napisanej pod kierunkiem Pani dr hab. Agnieszki Skowron prof. uczelni
na Wydziale Farmaceutycznym Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Ocena wyboru tematu

Doktorantka w swojej pracy zajęła się aspektem bezpieczeństwa stosowania leków z grupy inhibitorów pompy protonowej (IPP) i antagonistów receptorów histaminowych z punktu widzenia roli zawodowej farmaceuty wydającego lek. Leki z grupy IPP bezpośrednio hamują wydzielanie jonów H+ do światła żołądka, przez co są najskuteczniejszymi stosowanymi obecnie lekami w chorobach związanych z pH soku żołądkowego. Wprowadzenie na rynek leków z grupy inhibitorów pompy protonowej stanowiło krok milowy w terapii. Wcześniej stosowane preparaty blokujące receptor H2 (ranitydyna, famotydyna) nie są bowiem tak skuteczne jak leki z grupy IPP. Nie gwarantują długotrwałego efektu hamowania wydzielania kwasu solnego. Wynika to z innego mechanizmu działania tych leków. Inhibitory pompy protonowej nieodwracalnie hamują adenozyno-trifosfatazę zależną od jonów wodorowych

GDAŃSKI
UNIWERSYTET
MEDYCZNY

www.gumed.edu.pl
58 349 11 11
info@gumed.edu.pl
ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a,
80-210 Gdańsk

i potasowych (H+-K+-ATPazę) aktywowaną w końcowej fazie produkcji kwasu solnego w żołądku, która odpowiada za wymianę jonów potasowych na wodorowe i wydzielanie ich do światła żołądka. Blokowanie ATPazy wodorowo-potasowej przez IPP prowadzi do nieodwracalnego zahamowania tego enzymu. Produkcja kwasu może się rozpocząć dopiero po zsyntetyzowaniu białek nowej pompy protonowej[1].

W ostatnich latach bardzo wyraźnie wzrosło zużycie leków z grupy IPP. Większe zużycie leków z grupy IPP związane jest m. in. z przewlekłym charakterem chorób, w których są stosowane ale także z dostępnością niektórych z nich bez recepty. W piśmiennictwie zwraca się uwagę na ich „nierozważne" stosowanie. Informacje o wzrastającym użyciu tych leków, zaczęto łączyć z ich nadużywaniem, zarówno w lecznictwie zamkniętym, jak i otwartym. Badanie Leriego i wsp. wykazało, że spośród badanej retrospektywnie grupy 2686 pacjentów, którzy w latach 2005-2008 podczas wypisu ze szpitala otrzymali zalecenia przyjmowania IPP, aż 2160 (80%) nie miało ku temu żadnych wskazań medycznych ujętych w obowiązujących wytycznych.[2]

W praktyce klinicznej leki z grupy IPP bywają stosowane niepotrzebnie ale także niewłaściwie są przyjmowane przez pacjentów, którzy ich potrzebują w swojej terapii. Leki te są najbardziej skuteczne, gdy kondensacja H+-K+-ATPazy w komórkach okładzinowych jest najwyższa (po przebudzeniu, na czczo). Poza tym, tylko aktywowana H+-K+-ATPaza może być hamowana, a aktywacja jest stymulowana spożyciem pokarmu. W związku z tym ważne jest, by pouczyć pacjentów, aby przyjmowali IPP co najmniej 30 min przed śniadaniem. Wyjątkiem jest dekslanzoprazol, który może być przyjmowany niezależnie od posiłku – zarówno przed, jak i po jedzeniu.

W piśmiennictwie opisywane jest także nieuzasadnione zwiększanie dawek leku z grupy IPP bez pewnego rozpoznania choroby refluksowej przełyku. Dodatkowo w sposób nieprawidłowy włączane są leki z grupy IPP w celu tzw. gastroprotekcji czyli zmniejszenia

[1] Pouw R.E., Bredenoord A.J.: Mistakes in the use of PPIs and how to avoid them. UEG Education, 2017; 17: 15-17.
[2] Leri F., Ayzenberg M., Voyce S.J., Klein A., Hartz L., Smego R.A.: Four-year trends of inappropriate proton pump inhibitor use afterhospital discharge. South. Med. J., 2013; 106: 270-273.

GDAŃSKI
UNIWERSYTET
MEDYCZNY

www.gumed.edu.pl
58 349 11 11
info@gumed.edu.pl
ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a,
80-210 Gdańsk

ryzyka wystąpienia krwotoku, perforacji, zwężenia, powstania wrzodów, nadżerek, wybroczyn[3].

W ostatnich latach wiele dyskusji dotyczy także bezpieczeństwo długotrwałej terapii z zastosowaniem IPP, kiedy poprzez długotrwałą hipergastrynemię zwiększa się ryzyko wystąpienia hiperplazji komórek enterochromafinopodobnych. Długotrwała terapia IPP wiążę się także ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia niedoboru mikroelementów: żelaza, wapnia, magnezu i witaminy B_{12}.

Bezpieczeństwo stosowania analizowanych w pracy doktorskiej grup leków wymaga atencji badaczy reprezentujących nauki farmaceutyczne. Doktorantka dokonała zatem uzasadnionego wyboru tematu dla swojego projektu. Jako cel swojej rozprawy wskazała analizę ilościową i jakościową schematów użytkowania leków z grup A02BA i A02BC stosowanych w zaburzeniach związanych z nadkwaśnością oraz opracowanie algorytmów postępowania w aptece podczas dyspensowania leków z tych grup. Algorytmy te mogą ułatwić farmaceucie prawidłową weryfikację wskazań do stosowania leków IPP i AH2, umożliwiając jednocześnie wykrycie sytuacji, w których leki te nie powinny być stosowane przez pacjenta i sytuacje, w których należy rozważyć odstawienie leku lub ograniczenie jego stosowania. Celem praktycznym projektu jest wskazywanie możliwych sposobów optymalizacji procesu wydawania leków dla zapewnienia racjonalnego i bezpiecznego ich stosowania. Doktorantka dzięki zebranym i opracowanym wynikom dostarcza praktyce farmaceutycznej wiedzę niezbędną do konkretnego działania. Zaświadcza to o społecznej użyteczności projektu doktorskiego.

Ocena formalno-redakcyjna

Doktorantka przedstawiła rozprawę doktorską w formie monografii. Recenzowana monografia ma typowy dla dysertacji doktorskiej układ. Zawarta jest na 165 stronach.

[3] Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S. i wsp. ACCF/ACG/ AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 1502-1517.

GDAŃSKI
UNIWERSYTET
MEDYCZNY

www.gumed.edu.pl
58 349 11 11
info@gumed.edu.pl
ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a,
80-210 Gdańsk

Struktura pracy jest przejrzysta i logiczna, została zachowana właściwa proporcja poszczególnych części, które są koherentne i zgodne z ich tytułami. Pierwszą część monografii stanowi wprowadzenie w problematykę. Cześć teoretyczna rozprawy napisana jest rzeczowo, z należytą starannością i poświadcza odpowiednie znawstwo zagadnień podjętej problematyki. Przedstawione treści łączą się z celem pracy.

Następną część pracy stanowi materiał empiryczny. Wskazany jest cel projektu badawczego, założenia pracy, opis wykorzystanych metod badawczych, uzyskane podczas badań wyniki, ponadto w pracy prowadzona jest dyskusja i sprecyzowane są wnioski. Praca zawiera również wykaz wykorzystanego piśmiennictwa oraz spis tabel i rysunków. Piśmiennictwo obejmuje 208 pozycji, pochodzących z różnych źródeł, stanowiących publikacje polskojęzyczne, angielskojęzyczne, akty prawne i dokumenty będące decyzjami Głównego Inspektora Farmaceutycznego. Rozprawę dopełniają załączniki oraz streszczenie w języku polskim i angielskim. Edytorsko praca jest staranna, raczej poprawna stylistycznie, czytelna, ilustrowana 4 rysunkami i 46 tabelami.

Część wyników z badania ankietowego była wcześniej opublikowana w roku 2018 w czasopiśmie Farmacja Polska (tom 74 nr 7): „Analiza użytkowania leków z grupy A02BA i A02BC – wyniki badania ankietowego wśród pacjentów aptek ogólnodostępnych" (Elżbieta Jaworska, Agnieszka Skowron). Doktorantka nie ujawniła tego faktu w swojej pracy. Wcześniejsze, tj. przed stworzeniem dysertacji doktorskiej, fragmentaryczne opublikowanie uzyskanych w trakcie większego projektu badawczego wyników jest oczywiście dopuszczalne, jednak transparentność wymaga wskazania miejsca upublicznienia rezultatów cząstkowych.

Wydaje się, że tytuł rozprawy powinien bardziej odnosić się do całościowego projektu doktoratu a nie skupiać się tylko na algorytmach postępowania podczas dyspensowania analizowanych grup leków.

Ocena merytoryczna

W projekcie badawczym zastosowano zróżnicowaną metodykę. Zastosowano: analizę dokumentów, wtórną analizę danych sprzedażowych, obrazujących konsumpcję

GDAŃSKI
UNIWERSYTET
MEDYCZNY

www.gumed.edu.pl
58 349 11 11
info@gumed.edu.pl
ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a,
80-210 Gdańsk

analizowanych grup leków, oraz przeprowadzono badania ankietowe dotyczące produktów leczniczych z grupy AH2 oraz IPP. Badanie realizowano w etapach obejmujących: analizę dokumentów opracowanych w toku postępowania o dopuszczenie do obrotu (dotyczących całego kraju), badania ankietowe w grupie pacjentów i aptekarzy z województw: małopolskiego i lubelskiego, zebranie i analizę danych sprzedażowych z 20 aptek z województwa lubelskiego, w tym analizę transakcji indywidualnych pacjentów realizujących recepty na leki z grupy IPP i AH2. Zebrany materiał i jego badanie posłużyło do opracowania algorytmów postępowania podczas dyspensowania leków, co stanowi rezultat przeprowadzonych badań. Moim zdaniem samo opracowanie algorytmów nie jest właściwie zaszeregowane w pracy do rozdziału trzeciego „Metodyka". Algorytmy powstały w drodze analizy dostępnej literatury oraz zebranych danych i to są metody badawcze. Metody te posłużyły identyfikacji problemów i możliwych rozwiązań. Opracowanie algorytmu stanowi efekt analiz i rozwiązanie, które w kolejnym kroku można implementować i weryfikować jego poprawność i efektywność w drodze obserwacji.

Konceptualizacja badań własnych i opis procedury badawczej jest klarowny i nie pozostawia wątpliwości. Dyskusja prowadzona jest rzetelnie. Właściwe zaplanowanie zadań pozwoliło na owocne ich zakończenie. Organizacja formalna oraz etyczna badań nie budzi zastrzeżeń.

Praca w sposób innowacyjny eksploruje ważne pole badawcze. Receznowany projekt opiera się na badaniach integrujących dane pochodzące z badań ankietowych z danymi ze sprzedaży produktów leczniczych w celu przeprowadzenia analizy użytkowania leków w warunkach naturalnych. Tego rodzaju badania pozwalają na analizę zjawisk zachodzących w systemie ochrony zdrowia i umożliwiają uwzględnienie czynników zarówno systemowych, jak i ludzkich wpływających na zachowania zdrowotne i schematy konsumpcji produktów leczniczych.

Jako sugestię recenzencką mogę jedynie wskazać, że badanie konsumpcji na podstawie danych sprzedażowych powinno objąć także województwo małopolskie, w którym przeprowadzano ankietyzację pacjentów i aptekarzy.

Doktorantka posiada odpowiedni zasób wiedzy i niezbędne umiejętności do formułowania wniosków oraz posługiwania się piśmiennictwem naukowym. Projekt

GDAŃSKI
UNIWERSYTET
MEDYCZNY

www.gumed.edu.pl
58 349 11 11
info@gumed.edu.pl
ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a,
80-210 Gdańsk

badawczy został rzetelnie zaplanowany i konsekwentnie, systematycznie zrealizowany. Świadczy to o wystarczającej wiedzy Doktorantki oraz o Jej sprawności w stosowaniu odpowiednich metod badawczych.

Uwagi i sugestie

Podczas recenzji przedstawionej dysertacji nasunęły się pewne uwagi i sugestie. Błędnie zapisywane są w treści kolejne pozycje piśmiennictwa, np.: [7], [9] zamiast [7,9]. W pracy są liczne błędy stylistyczne oraz językowe (np. „Ingerencja państwa w tym zakresie objawia się przede wszystkim jako system regulacji prawnych w rynek farmaceutyczny" na str. 5-6, „zmiany kategorii dostępność" na str. 8, „objęło wielu grup produktów" str. 9, „Na popyt na leki mają wpływ także działania promocyjne i reklamowe dotyczące leków, w przypadku leków OTC" str. 9, „jest zapewnienie bezpieczeństwa podczas stosowania farmakoterapii uzf" str. 11, „redukcja ilości recept" zamiast liczby recept str. 123). Niejednolicie stosowane są niektóre zapisy, np.: Rpw oraz „Rpz" na str. 7.

Wyjątkowo długie zdanie rozpoczynające się na str. 7 i kończące na str. 8 zawiera błąd: „stosowanie może powodować ciężkie niepożądane działanie, a w przypadku szczepionek poważne działanie niepożądane i wymagać specjalnego nadzoru w trakcie przyjmowania". W przypadku szczepionek identyfikować można „niepożądany odczyn poszczepienny" czyli niepożądany objaw chorobowy pozostający w związku czasowym z wykonanym szczepieniem ochronnym (art. 2 pkt 16 ustawy z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi).

Raczej niezgodne z obserwacjami praktycznymi jest stwierdzenie zawarte na str. 9: „Dla pacjentów leki wydawane na podstawie zlecenia lekarskiego obarczone są często wyższym kosztem lub brakiem dostępności, podczas gdy leki OTC postrzegane są jako bardziej atrakcyjne cenowo [7]." W artykule źródłowym takiej tezy nie znalazłam. Autorka wskazuje co prawda na „bardziej atrakcyjną cenowo ofertę leków OTC" ale nie w bezpośrednim związku z „wyższym kosztem lub brakiem dostępności leków na receptę" i w innym kontekście, jako jeden z elementów dokonującej się zmiany w funkcjonowaniu aptek w nowych realiach prawnych.

GDAŃSKI
UNIWERSYTET
MEDYCZNY

www.gumed.edu.pl
58 349 11 11
info@gumed.edu.pl
ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a,
80-210 Gdańsk

Na str. 10 zapisano: „W obowiązujących przepisach przewidziano również szereg działań fachowych, które może podjąć personel w celu zapewnienia bezpieczeństwa pacjenta po wydaniu leku. Wśród działań tych znalazły się: dzielenie opakowań produktów leczniczych, wydanie z apteki produktu leczniczego o mocy niższej niż określona na recepcie, zmiana postaci leku, realizacja odpisu recepty na lek recepturowy". W mojej ocenie ujęcie „zapewniania bezpieczeństwa pacjenta po wydaniu leku" w powiązaniu np. ze zmianą postaci leku jest błędne.

Niektóre pozycje piśmiennictwa zawierają (pomimo, że są w języku polskim) anglojęzyczne oznaczenia np. „Piękoś, and M. Fuglewicz". Natomiast pozycje odnoszące się do aktów prawnych zapisane są w cudzysłów.

Wykazane niedociągnięcia wskazują na brak należytej staranności przy tworzeniu opracowania podlegającego recenzji. Nie wpływają one jednak na ogólną ocenę dokonań Doktorantki.

Podsumowanie

Przedstawiona do recenzji praca stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Wymienione w recenzji uwagi nie dotyczą merytorycznej wartości pracy. Przedstawiona rozprawa doktorska Pani Elżbiety Jaworskiej wskazuje, że Doktorantka posiada odpowiednią wiedzę teoretyczną oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia projektów naukowych. Doktorantka wykazała rolę jaką może pełnić farmaceuta podczas dyspensowania leków z grup A02BA i A02BC wydawanych na podstawie recepty i OTC, zarówno w zakresie zweryfikowania zgodności ze wskazaniami i wytycznymi stosowania leku, jak i przekazaniu pacjentowi informacji o jego stosowaniu. Znaczenie uzyskanych wyników i sformułowanych wniosków dla nauk farmaceutycznych w obszarze praktyki farmaceutycznej zaświadcza o właściwym przygotowaniu i gotowości Doktorantki do prowadzenia pracy badawczej. Projekt i jego wyniki uzupełniają bieżący stan wiedzy i przyczyniają się do lepszego poznania czynników wpływających na poprawę racjonalnego i bezpiecznego stosowania leków z grupy IPP i antagonistów receptorów histaminowych. Doktorantka wykazała, że istotna część leków z analizowanych grup wydawana jest w ramach

GDAŃSKI
UNIWERSYTET
MEDYCZNY

www.gumed.edu.pl
58 349 11 11
info@gumed.edu.pl
ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a,
80-210 Gdańsk

sprzedaży odręcznej, rola aptekarzy w gwarantowaniu bezpieczeństwa ich stosowania jest zatem kluczowa. Opracowanie w ramach recenzowanej pracy algorytmów postępowania podczas dyspensowania leków z grupy IPP i antagonistów receptorów histaminowych jest zatem niezwykle cenne dla praktyki farmaceutycznej.

Konkludując, rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2017 r. poz. 1789 z późn. zm.), które znajdują zastosowanie względem tego przewodu, wszczętego w dniu 24.09.2018 r. Wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne UJ o dopuszczenie mgr Elżbiety Jaworskiej do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki farmaceutyczne

z wyrazami szacunku

dr hab. Agnieszka Zimmermann prof. uczelni