



UNIwersYTET MEDYCZNY

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej

Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku

Wrocław, 19.04.2017

Recenzja pracy doktorskiej Pani mgr Elżbiety Kuriata pt. „Analiza i ocena leków recepturowych sporządzonych w aptekach ogólnodostępnych w województwie warmińsko-mazurskim”

Współczesna receptura to coraz częściej preparaty bardziej złożone, o swobodnie dobranym na potrzeby terapeutyczne składzie, zindywidualizowanych dawkach, zawierające obok substancji *pro receptura* wybrane preparaty gotowe, ordynowane nierzadko poza wskazaniami rejestracyjnymi na specjalne potrzeby pacjentów. Z danych Narodowego Funduszu Zdrowia wynika, iż leki te stosuje około 2 mln pacjentów rocznie. Podkreśla się, iż jest to cenne uzupełnienie terapii opartej o gotowe produkty lecznicze, a niekiedy stanowi podstawowy sposób leczenia rzadkich stanów chorobowych skóry i błon śluzowych. Wśród zalet ordynowania tej grupy produktów na szczególne podkreślenie zasługuje perspektywa dowolnego zestawienia substancji czynnych i ich stężenia, doboru rozpuszczalnika i podłoża, czy ich łączenia, możliwości sporządzenia dogodnej postaci leku, przy jednocześnie dopuszczalnej rezygnacji z dodatku substancji konserwujących i niskiej cenie leku. Należy podkreślić, iż jest to integralna część praktyki farmaceutycznej, ujmowana jako niezbędny aspekt świadczenia opieki zdrowotnej, dowodząca wyjątkowej roli farmaceuty w ochronie zdrowia.

Doktorantka, mgr farm. Elżbieta Kuriata w swojej rozprawie na stopień doktora nauk farmaceutycznych zajęła się analizą i oceną sektora leków recepturowych sporządzanych w aptekach ogólnodostępnych w województwie warmińsko-mazurskim. Praca obejmuje ogółem 109 stron, zawiera 8 rozdziałów, w tym 1 rozdział obejmujący 12-stronicowe teoretyczne wprowadzenie do zagadnień przedstawionych w części badawczej. Kolejno rozdziały 2-8 opisują: cel pracy, metodykę i analizę badań oraz wyniki (w sumie 68 stron), omówienie i dyskusję wyników (12 stron), wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz piśmiennictwo. Zaprezentowany materiał został zilustrowany 83 tabelami oraz 12 rycinami.

Autorka przytoczyła ogółem 94 pozycje piśmiennictwa, które obejmują akty prawne, publikacje książkowe, raporty dotyczące rynku farmaceutycznego, publikacje naukowe, doniesienia konferencyjne, internetowe źródła informacji.

We wstępie pracy mgr farm. Elżbieta Kuriata po zdefiniowaniu leku recepturowego na podstawie obowiązującego prawa, scharakteryzowała rynek leków recepturowych na świecie, w tym w Polsce. Na uwagę zwraca tendencja wzrostowa tego rynku w Stanach Zjednoczonych o ponad 50% do roku 2021 względem 2015 roku, czemu sprzyjają braki na rynku preparatów gotowych, przy jednocześnie pojawiających się wytycznych kodyfikujących zasady sporządzania tych leków. W Europie udział leków recepturowych w obrocie aptecznym jest mniejszy, co w przypadku krajów Europy Centralnej i Wschodniej tłumaczy się wzrostem dostępności gotowych produktów leczniczych i ich różnorodnością. W opisie rynku leków recepturowych w Polsce Autorka porusza zagadnienia dotyczące wymogów prawnych zawartości recepty, warunków sporządzania leków recepturowych tj. osób uprawnionych, surowców, pomieszczeń, opakowań, wyceny kosztów oraz nadzoru nad ich jakością.

W celach pracy, Doktorantka wskazała, jako cel nadrzędny ocenę sektora leków recepturowych w województwie warmińsko-mazurskim, koncentrując się na czterech celach poznawczych tj. analizie składników i postaci leków, liczby i wartości cenowej, populacji pacjentów oraz specjalności lekarzy. Rozwazce poddano dane z raportów aptecznych pochodzących z lat 2011-2013 i oryginalnych recept realizowanych w 2011 roku. Łącznie przeanalizowano 10 516 leków recepturowych, sporządzonych w 20 aptekach ogólnodostępnych ww. województwa. Z danych przytoczonych na str. 7. dysertacji można wyliczyć, iż analizowana grupa produktów leczniczych recepturowych stanowi około 2% całkowitej liczby leków sporządzonych w województwie warmińsko-mazurskim w ocenianym okresie (ok. 600 tys. opakowań w ciągu 3 lat). W skali kraju wartość leków recepturowych wykonywanych w omawianym województwie stanowi 2,6% wszystkich refundowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia leków recepturowych w danym roku. Bardzo istotna z punktu widzenia rozwoju receptury aptecznej i ewentualnie pojawiających się w perspektywie problemów recepturowych jest analiza rodzaju najczęściej ordynowanych przez lekarzy surowców oraz ich przegląd pod kątem kierunku działania leczniczego. I tak najczęściej stosowanym surowcem był hydrokortyzon, dalej kwasy: salicylowy i borowy, a także mentol, chloramfenikol, siarka, benzokaina, mocznik, tlenek cynku i in. Były to głównie surowce o działaniu przeciwzapalnym i antyseptycznym, miejscowo znieczulającym, przeciwbakteryjnym oraz przeciwgrzybiczym. Uwzględniając ilość zgromadzonych danych,

korzystne byłoby w tym miejscu dokonanie analizy trendu zmienności w latach, pojawiających się w receptach składników, bądź np. porównania składowych recept w roku 2011 i np. 2013.

Zwraca uwagę, fakt częstego stosowania w recepturze leków traktowanych, jako surowce farmaceutyczne tj. witamina A, witamina E, czy preparaty witaminy D. Wśród gotowych produktów najczęściej pojawiają się w raportach aptecznych leki stosowane w zakażeniach, w terapii chorób układu moczowo-płciowego, hormony płciowe oraz preparaty w terapii chorób układu sercowo-naczyniowego. Z analizy przeprowadzonej przez Doktorantkę częstotliwości stosowanych substancji pomocniczych, wynika, iż największy odsetek zastosowań znajdują podłoża maściowe, w tym wazelina biała, euceryna i maść cholesterolowa oraz rozpuszczalniki, głównie woda, etanol i glicerol. Gotowe podłoża złożone tj. Hascobaza® i Lekobaza® stanowią jedynie 5% wykorzystywanych substancji pomocniczych. Dalej Autorka przeanalizowała rodzaje opakowań stosowanych do zapewnienia lepszej ochrony, ułatwienia aplikacji oraz przechowywania sporządzonych leków. Wśród stosowanych pojemników około 45% opakowań stanowią tuby do unguatora, a spośród butelek 7,8% stanowią butelki sterylne o pojemności 10 ml z nakrętką. Podsumowując tę część ocenianej pracy, pewien niedosyt pozostawia brak bardziej obszernego komentarza Autorki odnośnie przeprowadzonej analizy rodzaju stosowanych opakowań.

W Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej ordynacja leków recepturowych jest wskazywana, jako sposób redukcji kosztów farmakoterapii bez straty dla jej efektywności. W warunkach polskiej receptury ze względu na brak opracowań w tym zakresie, zasadne jest przeanalizowanie wartości rzeczywistej świadczonych w tym zakresie usług w aptekach ogólnodostępnych, a w szczególności oszacowanie wartości cenowej leków recepturowych. Autorka podjęła to zadanie, dokonując analizy wartości cenowej, na podstawie raportów aptecznych, 7817 leków sporządzanych w latach 2011-2013. Nasuwa się jednak uwaga odnośnie wartości cenowej i ewentualnego porównania pozostałych leków recepturowych w liczbie 2704 realizowanych na podstawie oryginalnych recept pochodzących z roku 2011. Dla jasności analizy w tytule rozdziału powinna znaleźć się informacja, iż przeprowadzono analizę wartości cenowej leków recepturowych sporządzonych na podstawie wyłącznie raportów aptecznych, inaczej zastanawia pojawiająca się w rozdziale 3. informacja o przeanalizowaniu liczby 10516 leków recepturowych. Uwagę zwraca opisany stopniowy trend wzrostu wartości cenowej leków recepturowych, spowodowany jak stwierdza Autorka wartością cenową użytych składników, lecz nie wyjaśnia, które składniki generują najwyższe

koszty. Na zwrócenie uwagi wymaga także pewna nieścisłość, na str. 16 w rozdziale 3. dysertacji, opisującym metodykę i analizę badań oraz na str. 32 w podrozdziale 3.1.4., Autorka wspomina, iż źródłem informacji o lekach recepturowych były raporty apteczne, opisujące rozchód 7812 leków, czego nie potwierdza wprost liczba podana w rozdziale 3.1.4. na str. 30 i w tabeli na str. 32, gdzie pojawia się analiza wartości cenowej 7817 leków. Z moich spostrzeżeń wynika, iż na str. 32 pracy pod tabelą omyłkowo podano liczbę 7812 i w konsekwencji obliczono ilość leków wydanych z opłatą ryczałtową (7273 powinno być 7272) i z pełną odpłatnością (546 powinno być 545). W analizie wartości cenowej leków recepturowych Autorka nie komentuje kosztów sporządzania leków z antybiotykami, które były składnikiem co piątego leku recepturowego wykonywanego w aptece.

W kolejnym rozdziale 3.2. dla czytelności przedstawionych analiz korzystniej byłoby wspomnieć na początku i wyjaśnić, iż w poszczególnych grupach wiekowych analizowano recepty oryginalne w liczbie 2704 sporządzone w roku 2011, z czego 672 stanowiły leki recepturowe stosowane w pediatrii, 1381 we wczesnej i średniej dorosłości, 639 w geriatricy i 12 w weterynarii. W przeciwnym razie zastanawiają liczby recept, pojawiające się kolejno w poszczególnych podrozdziałach. Zawarte w celu pracy czynniki determinujące leki recepturowe tj. specjalność lekarzy ordynujących i rodzaj postaci leku również dotyczą każdorazowo, wymienionej, konkretnej grupy analizowanych recept oryginalnych, co również należałoby podkreślić. Duże niedopatrzenie Autorki stanowi brak wykazu tabel i rycin w pracy, co wiąże się z jej stroną redakcyjną i co poprawiłoby czytelność przedstawionych w pracy danych. Stało się to niewątpliwie przyczyną kilku pojawiających się omyłek w numeracji tabel, i tak na str. 50 w kolejności powinna znaleźć się tabela 29., a nie 30., a na str. 58 pojawia się tabela 29. Wymienione omyłki skutkują zmianą kolejności numeracji tabel w następujących kolejno rozdziałach, dodatkowo dwukrotnie w pracy pojawia się tabela 39, odpowiednio na stronach 56 i 61.

Na stronach 60, 68 i 76 Autorka zamieściła w formie rycin wzory kwestionariuszy ankiet dla pacjentów, lekarzy i farmaceutów, przeprowadzonych w 2015 roku. Kwestionariusz wypełniany przez 185 pacjentów Kliniki Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej Szpitala Zespołowego w Olsztynie budzi wątpliwości w zakresie jednoznaczności udzielanych odpowiedzi odnośnie oceny częstotliwości wizyt i realizacji recept na leki recepturowe. Moim zdaniem należałoby doprecyzować, co znaczy w opinii pacjenta bardzo często, często itd.

Analizując kwestionariusz ankiety dla lekarzy wątpliwości budzi wybrana kolejność pytań. Pytanie 12. odnośnie liczby leków ordynowanych tygodniowo wydaje się być bardziej

celowe po pytaniu dotyczącym oceny częstotliwości ich zapisywania, ujętej w pytaniu 5. Z analizy danych wynika, iż powodami zapisywania tej grupy preparatów są indywidualne potrzeby pacjentów, niska cena leku czy brak stosownego leku gotowego. Tylko 1 lekarz wskazał doświadczenie, skuteczność działania i dobrą tolerancję, jako powód ordynacji. Wśród wymienianych zalet i powodów stosowania leków recepturowych lekarze wyszczególniają możliwość podawania leku poza wskazaniami rejestracyjnymi, a tylko niewielu wskazuje na brak konserwantów i poprawę współpracy na linii lekarz-pacjent. Jako wady leków recepturowych lekarze wymieniają brak potwierdzenia trwałości i skuteczności w badaniach klinicznych leków wykonanych przez farmaceutę oraz konieczność dwukrotnej wizyty w aptece w celu nabycia leku recepturowego. Co istotne, współpracę z farmaceutą przy ordynacji deklarowało 33% ankietowanych lekarzy.

Ostatni kwestionariusz charakteryzujący opinie 114 farmaceutów nasuwa podobne spostrzeżenie odnośnie logiki zaproponowanej kolejności pytań 7 i 9. Na uwagę zwraca fakt, iż 70% ankietowanych deklaruje potrzebę stworzenia standardów wykonania leku recepturowego, opracowanych i aktualizowanych przez np. towarzystwa naukowe. Bardzo ważne jest również zwrócenie uwagi na istnienie problemu generowania dodatkowych kosztów utylizacji niewykorzystanych w recepturze substancji.

W dyskusji na str. 87 Autorka wspomina, iż ditranol jest substancją pochodzenia naturalnego. Jest to jednak pochodna syntetyczna, która zastąpiła chryzarobinę, związek naturalny o podobnych właściwościach otrzymywany z indyjskiego drzewa *Andira araroba*.

Wnioski w liczbie 8. odzwierciedlają wyznaczone cele badawcze, jednakże można odnieść wrażenie, iż część z nich jest prezentacją wyników i korzystne dla podsumowania pracy byłoby ich ograniczenie, co nie spowodowałoby uszczerbku dla wartości pracy.

Z obowiązku recenzenta pragnę zwrócić ponadto uwagę na dostrzeżone omyłki językowe i zauważone nieścisłości:

1. Moje zastrzeżenia budzi brak konsekwencji i poprawności nazewnictwa omawianych w dysertacji surowców np.: papaweryna, pilokarpina, kodeina, efedryna i in., zamiast precyzyjnie chlorowoderek papaweryny, chlorowoderek pilokarpiny itd. Nie doprecyzowano również zastosowanej w receptach formy surowca luminal, czy Autorka miała na myśli formę kwasu czy soli? Pojawiają się również nazwy substancji: prednisolon czy octan prednisolonu (str. 20, 35, 46), prednison (str. 24), metoclopramid (str. 24, 36), resorcyna (str. 35) zamiast odpowiednio prednizolon, prednizon, metoklopramid czy rezorcyna. Rodzi się pytanie czy zamiennie stosuje się w pracy nazewnictwo prednizon-prednizolon. Biorąc pod uwagę, iż syntetyczny

glikokortykosteroid prednizon (prep. Encorton) w wątrobie przekształcany jest do postaci farmakologicznie aktywnej – prednizolonu (prep. Encortolon), wskazane jest zwrócenie uwagi na stosowaną nomenklaturę. W podobny sposób na str. 9 pracy, Autorka zamieściła wykaz produktów leczniczych, które mogą być traktowane jako surowce farmaceutyczne przy sporządzaniu leku recepturowego, jednak użyte nazwy własne preparatów należało zapisać wielką literą. Podobnie nazwy własne produktów leczniczych tj. nitrocard (str. 40, 46), linomag (str. 9, 22, 36, 40, 46), cynarex (str. 40, 46) należałoby podać Nitrocard®, Linomag®, Cynarex®.

Dalej wymienione są nazwy preparatów gotowych, tj. enarenal, propranolol, spironol, acesan, polprazol, metoclopramid (str. 36), zasadne byłoby w tym przypadku podanie odpowiednio, jak dla produktów leczniczych nazw leków gotowych pod nazwami handlowymi tj. Enarenal®, Proporanolol®, Spironol® itd.

Na str. 40 pojawia się nazwa pix liquid, dla dbałości o precyzję w zakresie nomenklatury należałoby podać *Pix liquida pini*.

Użytą nazwę benzoesan kofeino-sodowy (str. 40, 46) zamiast kofeino-sodowy benzoesan uważam za błąd nomenklaturowy.

2. Doktorantka wskazuje, iż w zakresie oceny statystycznej korzystała z oprogramowania PQStat, jednak w mojej ocenie wykorzystała to narzędzie w dość ograniczony sposób w celu oceny trendów i istotności statystycznej uzyskanych w pracy wyników, co należałoby uwzględnić w przypadku przygotowywania publikacji.
3. W ocenie recenzenta wskazane byłoby wykonanie bardziej szczegółowego przeglądu piśmiennictwa z zakresu możliwości zastosowania gotowych produktów leczniczych w recepturze. W tym obszarze jest to dość ograniczone podejście względem możliwości, jakie stwarzają dostępne źródła informacji naukowej.
4. Znalezione błędy językowe, względnie literówki:

Str. 8 akapit 2 - „w Farmakopei P olskiej”, str. 30 akapit 2 - wartość podana 2 247

Str. 25 „Ponadto stwierdzono, że używano także substancji należących do substancji stabilizujących (emulgatorów) Ich odsetek był jednak niewielki.”

Niezręczność sformułowania str. 44 „Przedstawiona w rozdziale 3.2.2. klasyfikacja etapów dorosłego człowieka zakłada, że osoby powyżej 60. roku życia to osoby w wieku późnej dorosłości”.

Na str. 37 w tabeli 18 pojawia się specjalność otolaryngology, a w podpisie pod ryciną 5. brakuje sformułowania w poszczególnych miesiącach.

Na str. 53 w tabeli 34 pojawia się specjalność otolaryngology.

Str. 65 w tabeli „świad skóry po ditranoli”.

Niezręczność sformułowania str. 67 „Kwestionariusz ankiety dla lekarzy składał się z 15 pytań, w tym: 4 pytań charakteryzują osobę badaną (pod względem płci, wykształcenia, stażu pracy i miejscowości, w której prowadzi praktykę lekarską) oraz 11 pytań dotyczy tego, jak osoba ankietowana postrzega i ocenia leki recepturowe.”

Niezręczność sformułowania str. 87 „To dlatego sporządzanie leków recepturowych o różnych dawkach ditranolu i kwasu salicylowego, często ordynowanych w ramach jednej wizyty lekarskiej, jest możliwe tylko za pomocą receptury aptecznej.”

Str. 90 „Taka charakterystyka rozkładu liczby i postaci leków recepturowych mogła wynikać z tego, że u najmłodszych dzieci występują objawy skórne związane z brakiem umiejętności kontrolowania potrzeb fizjologicznych, a nastolatkomie – związane z okresem dojrzenia [68,69].”

Str. 97 wniosek 5. „Respondenci skazują też na potrzebę upowszechnienia rozwoju receptury aptecznej i konieczność opracowania standardów metod ich sporządzania.”

Str. 99 „Możliwość zapisywanie dawek, które nie są dostępne w komercyjnych produktach leczniczych jest doceniana przez lekarzy.”

Braki w sposobie cytowania piśmiennictwa: pozycja 28 piśmiennictwa brak wydawcy, pozycja 47 piśmiennictwa brak wydawcy, pozycja 51 piśmiennictwa pojawia się „Adamski zamawiający”.

Podsumowując oceniana rozprawa doktorska mgr. Elżbiety Kuriata pt. „Analiza i ocena leków recepturowych sporządzonych w aptekach ogólnodostępnych w województwie warmińsko-mazurskim” stanowi oryginalne opracowanie naukowe, poruszające zagadnienia sektora leków recepturowych w Polsce. Problem badawczy jest oryginalny i aktualny. Praca spełnia wymogi formalne dla prac służących uzyskaniu stopnia naukowego doktora i spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.), a wskazane omyłki dotyczą strony redakcyjnej pracy i nie umniejszają jej wartości poznawczej, stąd wnioskuję do Rady Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o dopuszczenie mgr. Elżbiety Kuriata do dalszych etapów postępowania w celu nadania stopnia doktora nauk farmaceutycznych.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I ZAKŁAD
TECHNOLOGII POSTACI LEKU
kierownik

dr hab. Bożena Karolewicz