



**UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE  
WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO  
I KATEDRA i KLINIKA KARDIOLOGII**  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski  
ul. Banacha 1a; 02-097 Warszawa  
Tel+48 22 599-29-58; fax +48 22 599-19-57  
email: [cardiology@wum.edu.pl](mailto:cardiology@wum.edu.pl)

Warszawa, 08.04 2019 r.

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk farmaceutycznych mgr Marty Ewy Bilskiej**  
**„Specyfika farmakoterapii prowadzonej w warunkach Oddziału Noworodków,**  
**Wcześnieaków z Intensywną Terapią Noworodka”.**

Farmakologia pediatria, a szczególnie leczenie noworodków i wcześniaków, jest wyjątkowo trudnym zadaniem. Charakterystyczna dla tej populacji niedojrzałość procesów wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania stanowi o konieczności odrębnego analizowania tej grupy wiekowej w trakcie stosowania farmakoterapii. Niestety, niewielka ilość badań klinicznych powoduje, że blisko połowa dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych, nie została odpowiednio oceniona pod kątem bezpieczeństwa i skuteczności ich stosowania w neonatologii. Skutkuje to często brakiem odpowiedniej informacji, o możliwości wykorzystania danego preparatu w tej grupie wiekowej, co w dramatyczny sposób ogranicza opcje terapeutyczne. Dodatkowym utrudnieniem są obowiązujące przepisy prawne, na podstawie, których producent leku nie jest zobligowany do umieszczenia w

zarejestrowanej charakterystyce produktu leczniczego wszystkich wskazań wynikających z przeprowadzonych badań. Jednocześnie zaś, przepisy obligują lekarza do stosowania farmakoterapii zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, co stanowi duży problem wobec faktu, ograniczanej ilości danych pochodzących z przeprowadzanych prawidłowo prób klinicznych. Dlatego temat podjęty przez doktorantkę, uważam za niezwykle ważny, aktualny i bardzo uzasadniony.

Celem pracy była analiza farmakoterapii, z uwzględnieniem stosowania leków poza zarejestrowanymi wskazaniami, u pacjentów hospitalizowanych w Oddziale Klinicznym Noworodków, Wcześnieaków z Intensywną Terapią Noworodka Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. Bizuela w Bydgoszczy.

Badanie zostało przeprowadzone w oparciu o dane medyczne zawarte w systemie informatycznym Szpitala, w obszarze wymienionego wyżej Oddziału Klinicznego wraz z wyjazdowym Zespołem „N” oraz Apteki Szpitalnej. Do analizy włączono leki zastosowane u hospitalizowanych pacjentów w 2017 roku, ze szczególnym uwzględnieniem zastosowania farmakoterapii poza zarejestrowanym wskazaniem terapeutycznym.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska ma typowy układ. Obejmuje, łącznie z pozycjami literatury i indeksami 123 strony. Składa się z 10 rozdziałów, zawiera 48 rycin i 28 zestawień tabelarycznych oraz 249 pozycji piśmiennictwa. Wstęp stanowi obszerną, bardzo dobrze dopracowaną pod względem merytorycznym część rozprawy, wprowadzając czytelnika w problematykę pracy. Doktorantka przedstawia aktualne poglądy dotyczące farmakoterapii u dzieci, ze szczególnym uwzględnieniem różnic pomiędzy organizmem osoby dorosłej i małego dziecka oraz omawia specyfikę oddziału intensywnej terapii noworodków i wcześniaków. W kolejnych podrozdziałach mgr Marta Ewa Bilaska wnikliwie odnosi się do problemu związanego z projektowaniem i prowadzeniem prób klinicznych,

wskazując m.in. na czasochłonność zbierania odpowiedniej grupy pacjentów, ograniczonej ilości ośrodków i badaczy pediatrycznych, czy konieczności dzielenia populacji na poszczególne kategorie wiekowe, jako tylko niektóre z szeregu ograniczeń napotykaných w prowadzeniu badań u dzieci. W dalszej kolejności Autorka omawia problem leczenia poza zarejestrowanym wskazaniem terapeutycznym, podkreślając, że blisko 60% spośród wszystkich leków stosowanych u dzieci w Europie, Ameryce Północnej i Japonii to użycia poza wskazaniami, z największym odsetkiem takich podań występującym właśnie w neonatologii.

Cele badania są jasno sprecyzowane i wynikają z zagadnień przedstawionych we wstępie. Mgr Marta Bilaska dążąc do realizacji celu głównego, jakim było przeanalizowanie specyfiki farmakoterapii prowadzonej w 2017 roku w warunkach Oddziału Klinicznego Noworodków, Wcześnieńków z Intensywną Terapią Noworodka, podjęła się zadania polegającego na wyodrębnieniu ze Szpitalnej Listy Leków, preparatów używanych w w/w Oddziale Klinicznym, przeprowadzenia oceny stosowanych leków pod kątem uwzględnienia tej grupy wiekowej w Charakterystyce Produktu Leczniczego, a także oceny skali stosowania leków poza zarejestrowanymi wskazaniami, z uwzględnieniem klinicznej charakterystyki pacjentów. Istotnym elementem pracy było porównanie zbieżności wskazań, w których leki te zostały podane, ze wskazaniami wymienionymi w charakterystyce produktu leczniczego dla dorosłych pacjentów oraz z aktualną wiedzą medyczną i zasadami dobrej praktyki klinicznej. Autorka dokonała również oceny bezpieczeństwa farmakoterapii pod kątem obecności występowania działań niepożądanych, po zastosowaniu leków poza zarejestrowanymi wskazaniami.

Rozdział „Pacjenci i metody” prezentuje prawidłowy dobór materiału badawczego oraz jasno opisuje schemat prowadzonej analizy. Po uwzględnieniu zdefiniowanych kryteriów wyłączenia, spośród 2383 chorych, wyodrębniono 290 pacjentów, których dokumentacja

stanowiła przedmiot prowadzonych badań. Zastosowana metodyka nie budzi moich zastrzeżeń; opracowanie statystyczne jest zgodne z wymogami opracowania naukowego

Wyniki przedstawione są w sposób zrozumiały i przejrzysty, z zachowaniem właściwej kolejności tematycznej. Wykazano, że lista stosowanych leków obejmowała 93 produkty lecznicze, spośród których jedna trzecia była podana poza zarejestrowanym wskazaniem terapeutycznym, u nieco ponad 12% ocenianych pacjentów. Wyłoniłone preparaty należały głównie do grupy leków używanych w zakażeniach, chorobach układu sercowo-naczyniowego oraz ośrodkowego układu nerwowego. Częstotliwość ich zastosowania korelowała z małą masą urodzeniową i wcześniactwem. Na uwagę zasługuje fakt, że po żadnym użyciu leku poza wskazaniami, nie odnotowano działań niepożądanych. Istotnym z praktycznego punktu widzenia jest stwierdzenie, że w badanej grupie nie istniała możliwość zastosowania leczenia alternatywnego, zgodnego z odpowiednią, zarejestrowaną charakterystyką produktu leczniczego.

W obszernej dyskusji Doktorantka wykazała się nie tylko rozległą wiedzą z zakresu problematyki badawczej, ale również umiejętnością poprawnego kojarzenia faktów oraz trafnością dyskusowania wyników własnych i innych autorów, w oparciu o aktualne i starannie dobrane piśmiennictwo.

Z obowiązku recenzenta przedstawić muszę jednak kilka krytycznych uwag dotyczących pracy:

1. Wskazane było by podanie informacji czy stosowano leki generyczne i czy oceniano ich charakterystykę produktu leczniczego, która może być inna niż w przypadku oryginalnego preparatu
2. Autorka nie odniosła się również do metody obliczania dawek leków stosowanych poza zarejestrowanym wskazaniem terapeutycznym, co niewątpliwie podniosłoby merytoryczną wartość pracy

3. Doktorantka nie ustrzegła się kilku błędów językowych, np. na stronie 31 w zdaniu; „Zaobserwowano dużą rozpiętość”, właściwsze byłoby użycie słowa „różnorodność”, podobnie, w przypadku użycia sformułowania „ilość leków”, należałoby posłużyć się wyrazem „liczba” (lek jest rzeczownikiem policzalnym)

Powyższe uwagi nie wpływają jednakże w istotny sposób na całościowy obraz tej interesującej rozprawy doktorskiej, która przyczynia się do wzbogacenia wiedzy na temat stosowania leków w warunkach oddziału intensywnej terapii noworodka

Podsumowując pragnę podkreślić, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa dotyczy dobrze zdefiniowanego, ważnego problemu medycznego, a jej wyniki i wnioski mają wymiar praktyczny. W związku z powyższym stwierdzam, że rozprawa odpowiada warunkom określonym w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.2016 poz.882 z późn. zm.). W tym przekonaniu mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum im Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, wniosek o dopuszczenie mgr Marty Ewy Bilskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Janusz Kochman  
Specjalista chorób wewnętrznych  
KARDIOLOG  
716459