

Katowice, dnia 28 marca 2019 r.

O c e n a
rozprawy na stopień doktora nauk farmaceutycznych
mgr farm. Marty Ewy Bilskiej
pt. „Specyfika farmakoterapii prowadzonej w warunkach Oddziału Noworodków,
Wcześnieaków z Intensywną Terapią Noworodka”

Noworodki, a zwłaszcza wcześniaki, to grupa pacjentów, której prowadzenie terapeutyczne w ramach oddziałów patologii noworodka oraz intensywnej terapii wymaga ogromnej wiedzy i doświadczenia, zarówno w dziedzinie neonatologii, jak i farmakologii klinicznej. Opieka nad tą grupą pacjentów związana jest bowiem z diagnostyką i leczeniem zakażeń wrodzonych, zakażeń przebiegających z niewydolnością wielonarządową, zaburzeń funkcji centralnego układu nerwowego, stanów po ostrym niedotlenieniu, zaburzeń metabolicznych, endokrynologicznych, dysplazji oskrzelowo-płucnej, retinopatii wcześniaczej, wodogłowa wrodzonego i pokrwotocznego, malformacji naczyniowych, zespołów genetycznych oraz niewydolności wątroby i nerek.

Terapia farmakologiczna w tej grupie wiekowej sprawia wiele trudności związanych zarówno z dawkowaniem leków jak i stosowaniem preparatów teoretycznie dla niej niedopuszczonych. Zastosowanie znajduje w tym przypadku pozarejestracyjne stosowanie leków (ang. *off-label use*), czyli praktyka przepisywania pacjentom leków na schorzenia inne niż przewidziane w procesie autoryzacji rynkowej. Pozarejestracyjne stosowanie leków ma istotne implikacje ekonomiczne, etyczne i prawne. Polskie prawo nie penalizuje obowiązku ordynowania leków wyłącznie zgodnie ze wskazaniami i charakterystyką produktu leczniczego. Zagadnienia dotyczące pozarejestracyjnego stosowania leków regulują następujące źródła prawa powszechnie obowiązującego w Rzeczypospolitej Polskiej: *Ustawa z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty, Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne oraz Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*. Zgodnie z art. 4 *Ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentysty* lekarz ma obowiązek leczyć zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, przy użyciu dostępnych mu metod i środków zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą

starannością. Dlatego stawiana jest teza, że lekarz może zastosować u pacjenta lek poza wskazaniami, jeśli jest to zgodne z aktualną wiedzą medyczną. Stanowisko to potwierdził Sąd Najwyższy w wyroku z dnia 10 lutego 2010 r., w którym uznał, że „lekarz ma swobodę wyboru w zakresie metod postępowania, które uzna za najskuteczniejsze[...]”.

Od 26 stycznia 2007 w Unii Europejskiej zaczęły obowiązywać przepisy *Paediatric Regulation* (EC No 1901/2006), których głównymi celami były: ułatwienie opracowania nowych leków i lepszy dostęp do leków stosowanych u dzieci, zagwarantowanie, że leki te będą w etyczny sposób badane i odpowiednio rejestrowane, poprawienie dostępu do wysokiej jakości informacji dotyczących stosowania leków u dzieci, upewnienie się, że w miarę upływu czasu wszystkie leki stosowane u dzieci będą posiadały odpowiednią rejestrację w tej grupie wiekowej. Aktualnie wniosek o rejestrację każdego nowego leku wymaga uzupełnienia dokumentacji o wyniki badań przeprowadzonych u dzieci zgodnie z tzw. pediatricznym planem badawczym (*paediatric investigation plan – PIP*). Dotyczy to również wniosków o wprowadzenie nowych wskazań do stosowania leków oraz nowych postaci farmaceutycznych (w tym nowych dawek i stężeń). Jest to jednak regulowane w taki sposób, aby nie opóźnić wprowadzenia nowych leków. W 2017 roku, po 10 latach obowiązywania *Paediatric Regulation*, Komisja Europejska opublikowała sprawozdanie uwzględniające informacje z raportu *European Medicines Agency*. Od 2007 do 2016 roku w Unii Europejskiej zarejestrowano do stosowania u dzieci 267 nowych leków oraz 43 nowych postaci farmaceutycznych, wiele z nich wskutek obowiązywania *Paediatric Regulation*. Niestety w dużej mierze nie rozwiązuje to jednak problemu farmakoterapii dość szczególnej grupy jaką są noworodki i wcześniaki.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska **mgr farm. Marty Ewy Bilskiej** dotyczy więc bardzo ważnego, aktualnego i zasługującego na pełne poznanie, a zarazem wymagającego wprowadzenia nowych rozwiązań problemu. Została przygotowana pod opieką naukową Profesora Grzegorza Grzeška, będącego najwyższej klasy specjalistą i uznanym autorytetem naukowym w zakresie farmakologii klinicznej a także chorób wewnętrznych oraz kardiologii. Podstawowym celem badania była analiza stosowania leków, w tym leków poza zarejestrowanymi wskazaniami u pacjentów Oddziału Klinicznego Noworodków, Wcześnieaków z Intensywną Terapią Noworodka Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. Bizuela w Bydgoszczy, hospitalizowanych w 2017 roku wraz z: wyodrębnieniem ze Szpitalnej Listy Leków preparatów stosowanych na Oddziale Klinicznym Noworodków, Wcześnieaków z Intensywną Terapią

Noworodka, oceną stosowanych leków pod kątem uwzględnienia tej grupy wiekowej w *Charakterystyce Produktu Leczniczego*, ocena skali stosowania leków poza zarejestrowanymi wskazaniami, a także specyfiki pacjentów u których były one stosowane. Cennym parametrem było również porównanie zbieżności wskazań, z racji 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, a także ocena bezpieczeństwa farmakoterapii pod kątem obecności zgłoszeń wystąpienia działań niepożądanych po zastosowaniu leków poza zarejestrowanymi wskazaniami. Aktualny stan wiedzy w tym zakresie jest wysoce niezadowolający, zaś wyniki nielicznych badań wykazują istotne różnice, które mogą wynikać z odmienności w zakresie „doświadczeń własnych” różnych ośrodków leczniczych. Z powyższego powodu wybór tematyki badań uważam za wyjątkowo trafny i wartościowy, zaś problematyka pracy doktorskiej jako całości ma ważne znaczenie naukowe, praktyczne, a także społeczne.

Rozprawa doktorska **mgr farm. Marty Ewy Bilskiej** ma układ typowy i bardzo przejrzysty. Stanowi dojrzałe wielowątkowe dzieło, świadczące o dużej wiedzy i solidnym podejściu badawczym Autorki. Liczy 123 strony, zawiera 28 tabel oraz 48 rycin. Zawiera ponadto streszczenie w języku polskim i angielskim, wykaz stosowanych skrótów i symboli, jak również zgodę Komisji Bioetycznej w sprawie przeprowadzenia badań. Bibliografia obejmuje 249 precyzyjnie dobranych pozycji piśmiennictwa. We *Wstępie*, liczącym 16 stron, Doktorantka przedstawia definicje i odrębności dotyczące noworodków i wcześniaków, charakteryzuje specyfikę Oddziału Klinicznego Noworodków, Wcześniaków z Intensywną Terapią Noworodka. Doktorantka szczegółowo omawia schorzenia i leczenie farmakologiczne w tej grupie chorych. W osobnym podrozdziale przedstawia badania kliniczne i stosowanie leków poza zarejestrowanymi wskazaniami wraz z uwzględnieniem najnowszej wiedzy medycznej. Fragment ten zawiera istotne informacje dotyczące zagadnienia będącego przedmiotem rozprawy, stanowiąc teoretyczny kontekst prowadzonych w dalszej części pracy rozważań. Należy zaznaczyć, że rozdział ten został napisany jasno i zwięźle. Układ *Wstępu* płynnie prowadzi czytelnika do kolejnego rozdziału, uzasadniając zasadność wyboru tematyki badawczej. W rozdziale *Cel pracy* Autorka w przejrzysty sposób określa program analizy badawczej oraz określa główne zagadnienie, na które ma odpowiedzieć planowane badanie wraz z sześcioma celami cząstkowymi. Rozdział *Pacjenci i metody badania*, przedstawiony na 4 stronach, jest przygotowany poprawnie. Autorka zastosowała właściwą selekcję pacjentów,

liczebność grupy badanej nie wzbudza zastrzeżeń, zaś kryteria wyboru produktów leczniczych oraz zastosowanej analizy są trafne. Doktorantka precyzyjnie i jasno określa kryteria włączenia i wyłączenia do/z badań. Nie zauważyłem niedociągnięć w zakresie użytych metod statystycznych. Rozdział *Wyniki* (z uwzględnieniem wyników przedstawionych na rycinach) jest bardzo obszerny i zajmuje 51 stron. Wyniki zostały przedstawione w sposób jasny i zrozumiały. Tabele i ryciny zostały umieszczone w pobliżu informacji tekstowych, których stanowią zbiorczą ilustrację. Tabele zostały jasno skonstruowane i wystarczająco objaśnione przez układ, tytuł i legendę. Taki układ tej części pracy stanowi duże ułatwienie dla czytającego. Na podkreślenie zasługuje fakt, iż większość wyników została w ten sposób przedstawiona, co ułatwia czytelnikowi porównanie poszczególnych substancji. W zajmującym 18 stron rozdziale *Omówienie wyników* Doktorantka wykazuje umiejętność oceny własnych wyników w konfrontacji z wynikami publikowanymi przez innych autorów. Doktorantki unika spekulacji, i trafnie interpretuje uzyskane wyniki. Prezentacja tej części pracy dowodzi orientacji Autorki w zakresie, który stanowi przedmiot doktoratu. Siedem podsumowujących pracę wniosków, stanowi odpowiedź na postawiony cel pracy. Wnioski te, podobnie jak cel pracy, mają charakter nowatorski, czyniąc pracę Doktorantki interesującą i wartościową. Przeprowadzone badania dowodzą, iż Oddział Kliniczny Noworodków, Wcześnieaków z Intensywną Terapią Noworodka stosował podczas farmakoterapii dość ograniczoną liczbę leków (93 pozycje), a brak wskazań do stosowania zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego* dotyczył co trzeciego stosowanego związku. Podanie leków poza zarejestrowanymi wskazaniami w tej grupie wiekowej miało miejsce u 12,2% wszystkich pacjentów przebywających na oddziale w 2017 roku.

Wysoki poziom merytoryczny pracy, jak również zastosowanie właściwych form stylistycznych oraz poprawność pod względem językowym powodują, iż rozprawę Doktorantki przeczytałem z zainteresowaniem i dużą przyjemnością. Jestem przekonany, iż wyniki badań **mgr farm. Marty Ewy Bilskiej** oraz wynikające z nich wnioski pozwalają na głębsze poznanie zastosowania farmakoterapii w oddziałach patologii noworodka i oddziałach intensywnej terapii, jak również będą stanowiły źródło inspiracji do podobnych analiz w innych polskich oddziałach, gdyż problem pozarejestrowanego stosowania leków w grupie najmłodszych pacjentów jest niesłychanie istotny.

Po zapoznaniu się z pracą mam cztery drobne uwagi, doskonale zdając sobie sprawę z ich subiektywności:

(1) Niewątpliwie ciekawym spostrzeżeniem wynikającym z badań Doktorantki jest brak przypadków zgłoszenia działań niepożądanych po zastosowaniu farmakoterapii poza zarejestrowanymi wskazaniami dla grupy wiekowej noworodków i wcześniaków, pomimo zastosowania procedur obowiązujących w szpitalu. Jakim zdaniem Doktorantki mogą być tego przyczyny?

(2) Zwraca uwagę niewielki odsetek dzieci otrzymujących leki poza zarejestrowanymi wskazaniami dla grupy wiekowej noworodków i wcześniaków, znacznie niższy niż podawany przez autorów z innych krajów, co Doktorantka wiąże ze specyfiką grupy zakwalifikowanej do badania. Wskazane byłoby pogłębienie tej interesującej kwestii;

(3) Nawet perfekcyjnie skonstruowany projekt badawczy nie jest wolny od pewnych ograniczeń. Stąd uważam za cenne przedstawienie w oddzielnym podrozdziale ograniczeń zastosowanego protokołu badania, dowodzącego cennej w środowisku naukowym umiejętności autokrytycyzmu;

(4) Pomimo dużej staranności włożonej przez Doktorantkę w przygotowanie recenzowanej rozprawy dopatrzyłem się w niej pojedynczych błędów językowych i typograficznych.

Chciałbym wyraźnie podkreślić, iż wszystkie powyższe uwagi w żadnym stopniu nie umniejszają wysokiej wartości merytorycznej przedstawionej mi do recenzji rozprawy doktorskiej **mgr farm. Marty Ewy Bilskiej**, stanowiącej oryginalne rozwiązanie problemu naukowego oraz dowodzącej dogłębnej znajomości podjętego tematu badawczego. Są wyłącznie propozycją do rozważenia przy przygotowaniu pracy do druku.

W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr farm. Marty Ewy Bilskiej odpowiada w pełni warunkom stawianym rozprawom na stopień doktora nauk farmaceutycznych. W tym przekonaniu mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu wniosek o dopuszczenie mgr farm. Marty Ewy Bilskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, wobec wysokiej wartości merytorycznej ocenianej pracy w przypadku spełnienia innych wymagań proponuję jej wyróżnienie.

Robert Krysiak

prof. dr hab. n. med. Robert Krysiak