



4 WOJSKOWY  
SZPITAL KLINICZNY  
*Leczymy i dajemy nadzieję*

CENTRUM  
WSPARCIA  
BADAN  
KLINICZNYCH



AGENCJA  
BADAN  
MEDYCZNYCH



4. Wojskowy Szpital Kliniczny  
z Polikliniką SPZOZ we Wrocławiu  
ul. Rudolfa Weigla 5, 50-981 Wrocław

---

**Centrum Wsparcia Badań Klinicznych**

**dr hab. n. zdr. Beata Jankowska-Polańska**

ul. Rudolfa Weigla 5, 50-981 Wrocław

tel. +48 793477007, e-mail: [bpolanska@4wsk.pl](mailto:bpolanska@4wsk.pl)

Wrocław 2023-08-03

#### RECENZJA

**Rozprawy doktorskiej lekarza Marty Kurczewskiej – Michalak pt. „Identyfikacja zjawiska politerapii oraz najczęstszych interakcji lekowych u chorych poddawanych farmakologicznemu leczeniu przeciwnowotworowemu”, napisanej pod kierunkiem prof. dr hab. Przemysława Kardasa.**

#### **Ocena wyboru tematu:**

Szybkie starzenie społeczeństwa idzie w parze z intensywnym rozwojem nowych technologii medycznych, diagnostycznych i nowoczesnych, a nawet przełomowych metod terapeutycznych. Skutkuje to zwiększoną wykrywalnością wszelkich chorób, ze szczególnym uwzględnieniem chorób nowotworowych. Szczególnie w grupie chorych w wieku podeszłym rozpoznawane jest zjawisko wielochorobowości. Rozpowszechnienie wielochorobowości stało się istotnym problemem dla systemów opieki zdrowotnej na całym świecie. Wielochorobowość, zwykle definiowana jako współwystępowanie 2 lub więcej chorób przewlekłych. Ze względu na aktualne statystyki, w których szacuje się, że problem dotyka ponad 70% osób powyżej 65 roku życia i rodzi liczne negatywne konsekwencje, zagadnienie zyskuje coraz więcej uwagi na łamach światowej literatury.

Wielochorobowość nieuchronnie związana jest z polipragmazją oraz licznymi negatywnymi konsekwencjami, nie tylko dla pacjenta, ale także dla lekarzy i systemu opieki zdrowotnej. Przyjmowanie zbyt wielu leków lub leków niewłaściwie ze sobą skojarzonych wiąże się z występowaniem interakcji międzylekowych, niepożądanych zdarzeń polekowych, a w dalszej kolejności prowadzi do niepotrzebnych wizyt ambulatoryjnych, wzrostu częstości



hospitalizacji oraz kosztów dla pacjenta i systemu opieki zdrowotnej. Dane statystyczne wskazują, że 10-15% hospitalizacji jest związanych z występowaniem działań niepożądanych towarzyszących monoterapii lub niekorzystnych reakcji pojawiających się w czasie stosowania politerapii. Z interakcją lekową mamy do czynienia, gdy działanie jednego leku jest zmieniane przez działanie innego leku, ale też przez pokarm, napoje czy ekspozycję na środowiskowe czynniki chemiczne. Interakcje lekowe pojawiają się w wyniku działania więcej niż jednego mechanizmu w tym samym czasie. Im więcej leków stosuje pacjent, tym większe jest ryzyko klinicznie istotnych interakcji lekowych. Populacja pacjentów geriatrycznych wymaga kompleksowego, a zarazem indywidualnego podejścia, aby zapewnić seniorom długie i jednocześnie komfortowe funkcjonowanie. To właśnie w tej grupie chorych lekarze, pielęgniarki, fizjoterapeuci oraz inni profesjonaliści medyczni muszą mierzyć się z wielochorobowością, zespołem kruchości, politerapią i zespołami geriatrycznymi, które stanowią istotne wyzwanie w codziennej pracy

Biorąc pod uwagę te wszystkie czynniki, uważam, że wybór tematu recenzowanej pracy był bardzo trafny, a podjęty problem jest aktualny i mieści się dyscyplinie nauk medycznych. Treść pracy jest zgodna z tytułem pracy.

### **Ocena formalno-redakcyjna**

Przedstawiona do oceny praca ma układ typowy dla dysertacji doktorskiej, zawarta jest na 157 stronach komputeropisu, łącznie z załącznikami. Struktura pracy jest przejrzysta i logiczna, została zachowana właściwa proporcja między poszczególnymi jej elementami. W części teoretycznej omówiona została problematyka badawcza odnosząca się do wieku podeszłego, wielochorobowości i polipragmatyzacji. W pracy omówione zostały cechy charakteryzujące pacjentów w wieku podeszłym utrudniające prowadzenie właściwej terapii do których należy przede wszystkim wiek podeszły związany z nim zespół kruchości. Autorka bardzo dokładnie omówiła metody i możliwości zapobiegania politerapii wskazując jednocześnie na konkretne rozwiązania. Sporo miejsca w tym rozdziale zajęło omówienie politerapii i reakcji lekowych u chorych z rozpoznaną chorobą nowotworową.

Kolejna część to konceptualizacja badań własnych, która stanowi materiał empiryczny, obejmujący wyniki badań, dyskusję i wnioski. Praca zawiera również wykaz wykorzystanego piśmiennictwa, tabel i rysunków, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz załączniki zawierające narzędzia badawcze wykorzystane w pracy, zgody na przeprowadzenie badań





oraz opinię Komisji Bioetycznej Piśmiennictwo stanowi 114 pozycji cytowanych z wykorzystaniem stylu harwardzkiego (Harvard Referencing System), dobranych do treści pracy w sposób prawidłowy, w większości, bo aż 70% pochodzi z ostatnich 10 lat, a około 80% całości stanowią pozycje anglojęzyczne. Tak duża ilość piśmiennictwa świadczy o znajomości tematyki i zaangażowaniu Doktorantki w przedstawienie problematyki badań. Edytorsko prac jest staranna, czytelna, ilustrowana rycinami i tabelami. Poszczególne części są koherentne i zgodne z tytułami. Treść pracy zgodna jest z tytułem dysertacji.

### **Ocena merytoryczna**

W części teoretycznej Doktorantka przedstawiła w sposób bardzo interesujący zagadnienia dotyczące tematu badań dokonując przeglądu literatury z wykorzystaniem najnowszego piśmiennictwa. Część pierwsza obejmuje charakterystykę problematyki starzejącego się społeczeństwa. Doktorantka uwzględniła epidemiologię, problemy wieku podeszłego ze szczególnym uwzględnieniem zespołu kruchości, wielochorobowości i związanej z nią politerapii i polipragmazji. Autorka opisuje metody ograniczania politerapii wśród osób starszych na podstawie dostępnych interwencji. Z dużą znajomością podejmowanego tematu przedstawione zostały kryteria bezpośrednie i pośrednie wspierające możliwości analizy potencjalnie nieprawidłowo przepisywanych leków u chorego z wielochorobowością oraz interwencje dedykowane uzyskaniu prawidłowej terapii w populacji starszych pacjentów.

W pracy znalazł się podrozdział dotyczący politerapii pacjentów onkologicznych w wieku podeszłym, co stanowi przewodni temat podejmowanej dysertacji. Wiek podeszły jest najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju wszystkich typów nowotworów złośliwych a dane epidemiologiczne potwierdzają, że około 60–70% pacjentów onkologicznych to osoby po 60. roku życia, a w ciągu najbliższych 15–20 lat liczba rozpoznanych przypadków raka w tej grupie wiekowej może się nawet podwoić.

W dalszej części pracy Autorka zwróciła uwagę na problemy związane z zastosowaniem leków w chemioterapii i ich interakcje. W kolejnych podrozdziałach pracy zostały omówione leki onkologiczne wywołujące powikłania w poszczególnych układach. Doktorantka opisując bardzo dokładnie podzieliła je w kilka podrozdziałów: leki indukujące nadciśnienie tętnicze i działające kardiotoksycznie, leki powodujące zaburzenia rytmu serca i przewodzenia, leki działające na ośrodkowy układ nerwowy, leki wywołujące powikłania zakrzepowo-zatorowe i krwotoczne oraz leki działające nefrotoksycznie. Dwa ostatnie podrozdziały poświęcone są



zagadnieniom interakcji leków onkologicznych z przeciwbólowymi oraz interakcji suplementów diety. Rozdziały teoretyczne stanowią rzetelną, trafną analizę piśmiennictwa i wskazują na znawstwo autorki w zakresie podejmowanej problematyki.

Konceptualizacja badań własnych i opis procedury badawczej stanowią kolejne rozdziały pracy. Autorka postawiła w pracy trzy cele główne: (1) Identyfikację częstości zjawiska politerapii wśród pacjentów leczonych przeciwnowotworowo. (2) Identyfikację najczęstszych interakcji lekowych występujących w tej grupie chorych. (3) Określenie leków przeciwwskazanych lub niekorzystnych w badanej grupie pacjentów w oparciu o wystandaryzowane narzędzia dostępne w piśmiennictwie: kryteria Beers'a oraz STOPP/START

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (RNN/146/19/KE)

Rekrutację próby badawczej przeprowadzono, wśród pacjentów Kliniki Chemioterapii Nowotworów WWCOiT im. Kopernika, leczonych farmakologicznie przeciwnowotworowo. Autorka określiła kryteria włączenia i wyłączenia respondentów oraz schemat badania. W badaniu przeprowadzono przygotowanie kwestionariusza na podstawie analizy polskiego i światowego piśmiennictwa. W wersji pilotażowej autorka objęła analizą dane uzyskane od 11 pacjentów populacji docelowej, które po przeprowadzeniu analiz w grupie ekspertów z zakresu medycyny rodzinnej i onkologii oraz uwzględnieniu ich uwag pozwoliły na dokonanie niezbędnych korekt i stanowiły podstawę opracowania ostatecznej wersji kwestionariusza.

W przeprowadzonych analizach zastosowano podział na pięć grup leków przyjmowanych przez pacjentów, które mogły wywoływać dwa typy interakcji: lek przeciwnowotworowy z lekiem stosowanym z powodu chorób przewlekłych oraz lek towarzyszący terapii przeciwnowotworowej z lekiem stosowanym z powodu chorób przewlekłych. W badaniu uwzględniono dwanaście potencjalnych konsekwencji interakcji międzylekowych o specyficznym znaczeniu w kontekście pacjentów geriatrycznych dzieląc je na trzy poziomy istotności w znaczeniu ciężkości.

Poprawny dobór narzędzi, dostosowany do celu badań świadczy o znajomości tematyki badawczej przez Doktorantkę. Zastosowanie odpowiednich narzędzi przyniosło interesujący poznawczo i ważny ze względów praktycznych materiał badawczy. Badania zostały zrealizowane z zastosowaniem odpowiednich metod statystycznych umożliwiających opracowanie i interpretację danych.

Do badania włączono 157 pacjentów, w tym 103 kobiety, którzy rozpoczynali lub byli w trakcie terapii przeciwnowotworowej. Autorka przeprowadziła analizy częstości występowania





politerapii i wielochorobowości z uwzględnieniem rodzaju nowotworu i występującej choroby przewlekłej oraz liczby zastosowanych leków i suplementów diety w zastosowanej terapii. Wśród najistotniejszych wyników badań, należy wskazać przeprowadzoną charakterystykę interakcji międzylekowych w badanej kohorcie. Autorka udokumentowała ponad 300 interakcji, które najczęściej związane były ze zwiększeniem toksyczności leczenia i nasileniem działań niepożądanych. Co ciekawe większość stanowiły interakcje o średnim ryzyku powikłań wymagające jedynie monitorowania terapii. Kolejną co do częstości występującą interakcją były zaburzenia gospodarki potasowej, które mogą wywoływać hipo lub hiperkaliemię. Tak jak poprzednio i te interakcje wiązały się ze średnim ryzykiem wymagającym jedynie monitorowania terapii. Interakcje związane z lekiem przeciwnowotworowym dotyczyły najczęściej ryzyka hipotensji, zmniejszenia efektywności leczenia oraz depresji ośrodkowego układu nerwowego. Autorka rozprawy doktorskiej stwierdziła statystyczną zależność pomiędzy wiekiem badanych i liczbą chorób przewlekłych, a liczbą wykazanych interakcji lekowych, ale zapewne wbrew założeniom nie stwierdziła interakcji w zależności od rodzaju nowotworu, z powodu którego zastosowano leczenia. Do ciekawych obserwacji przeprowadzonych w prezentowanej dysertacji należą analizy przeprowadzone w oparciu o kryteria Beer' oraz STOOP/START w grupie chorych powyżej 65 roku życia. Stwierdzono u 43% ankietowanych przyjmowanie potencjalnie niewłaściwych leków. Jak słusznie zauważa autorka rozprawy kontynuowanie terapii lekami uznanymi za terapię niewłaściwą wymaga uzależnienia od określonych sytuacji klinicznych oraz decyzji lekarza prowadzącego i powinno stanowić uzupełnienie oceny przeprowadzanej z zastosowaniem skal i narzędzi dedykowanych takim analizom. Ciekawym elementem badania są analizy stosowania się do zaleceń terapeutycznych przedstawione w oparciu o opinie badanych pacjentów oraz analizy pokazujące wiedzę chorego na temat zastosowanego charakteru leczenia. Przeciwnie do powszechnie publikowanych wyników dotyczących poziomu dostosowania do zaleceń terapeutycznych, badana kohorta miała wysoki poziom adherence (100% przestrzegania wśród 74% badanych). Zastanawia natomiast brak wśród ankietowanych wiedzy na temat zastosowanego celu leczenia. Uzyskane analizy dostarczają ciekawe dane i stanowią wyjaśnienie problematyki zjawiska politerapii oraz najczęstszych interakcji lekowych u chorych poddawanych farmakologicznemu leczeniu przeciwnowotworowemu szczególnie w wieku podeszłym.

Wyniki badań przedstawione są za pomocą 49 tabel i 16 wykresów na 157 stronach komputeropisu. Konstrukcja tabel jest staranna, opis wyników badań poprawny i czytelny.



W dyskusji, zawartej na osiemnastu stronach, Doktoranta krytycznie omówiła wyniki badań własnych w odniesieniu do danych z piśmiennictwa. Dyskusja napisana jest w sposób interesujący, ma zachowane właściwe tempo i porusza najbardziej istotne problemy. Taki sposób prowadzenia dyskusji świadczy o znajomości zagadnienia i dużej rzetelności naukowej. Doktorantka podkreśliła użyteczności praktyczną prowadzonego badania w kontekście interdyscyplinarnego podejścia zmierzającego do ograniczania interakcji lekowych i poprawy jakości życia oraz ograniczania związanych z tym nieplanowanych wizyt i hospitalizacji.

Uważam, że w tej części pracy Doktorantka mogłaby zaproponować i określić konkretne strategie postępowania wynikające z przeprowadzonych analiz między innymi udział farmakologa klinicznego, którego brak zauważony został przez autorkę w ograniczeniach badania.

Warto podkreślić uwzględnione w pracy ograniczenia badania, podkreślają dojrzałość naukową autorki.

Po przeprowadzeniu szczegółowej analizy materiału, Doktorantka skonstruowała osiem końcowych wniosków, które wymagają korekty, ponieważ w większości są wynikami.

### **Uwagi i sugestie**

Z obowiązku recenzenta, chciałbym podzielić się kilkoma uwagami lub sugestiami, które nasunęły mi się podczas czytania rozprawy:

- podczas planowania badania autorka przedstawiła trzy cele główne prowadzonych badań, niestety nieco zabrakło mi sformułowanych hipotez badawczych, które w prosty i klarowny sposób przedstawiłyby oczekiwania i zamysły doktorantki w zakresie prowadzonych analiz
- w rozdziale wyniki podczas przedstawiania zależności autorka powołuje się na wyniki istotności statystycznej, których zabrakło w prezentowanych tabelach. Czy autorka w tabelach przedstawia tylko te, które były istotne statystycznie, czy wszystkie analizowane? Umieszczenie wartości p w tabelach umożliwiłoby czytelnikom łatwiejszą interpretację prezentowanych danych.
- podczas prezentowania analiz dotyczących leków przeciwwskazanych lub niekorzystnych interakcji w badanej grupie autorka podkreśla zależność ich zastosowania od określonych sytuacjach klinicznych i indywidualnych ocen, co w mojej ocenie oznacza konieczność zebrania opinii lekarza prowadzącego pacjenta i konieczność jego udział w zespole interdyscyplinarnym przeprowadzającym takie analizy. Niestety zabrakło takiej informacji





w ograniczeniach badania i implikacjach praktycznych. Dlatego chciałabym zapytać Doktorantkę jakie jest jej zdanie na ten temat.

- W pracy Doktorantka nie uniknęła bardzo drobnych błędów literowych i interpunkcyjnych.

### Podsumowanie

Wspomniane wyżej uwagi dotyczą głównie zagadnień natury formalnej lub redakcyjnej, a tylko w marginalnym stopniu stricte merytorycznej. Ich intencją, oprócz wyjaśniania nielicznych niedomówień, jest doprecyzowanie niektórych informacji podczas przygotowywania uzyskanych wyników do druku

Podsumowując, rozprawa stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, a całość opracowania dowodzi, że Doktorantka ma dużą wiedzę teoretyczną i umiejętność planowania i realizacji projektu badawczego. Na tej podstawie stwierdzam, że rozprawa doktorska Pani lek. Marty Kurczewskiej – Michalak „Identyfikacja zjawiska politerapii oraz najczęstszych interakcji lekowych u chorych poddawanych farmakologicznemu leczeniu przeciwnowotworowemu” spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz.595, z późn. zm.) oraz wnioskuję do Rady Dyscyplin Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lekarz Marty Kurczewskiej – Michalak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

*Z wyrazami szacunku*

DYREKTOR  
CENTRUM WSPARCIA BADAN KLINICZNYCH  
4 Wojskowy Szpital Kliniczny  
z Polikliniką SEKOCZ we Wrocławiu  
*dr hab. Beata Jankowska-Polańska*