



2PU/11909/2023

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

BIURO

RADY DISCYPLINY NAUKI FARMACEUTYCZNE

Podpis

Fosalewski

12.07.2023

dr hab. Anna Roszkowska

Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej

Wydział Farmaceutyczny

Gdańskie Uniwersytet Medyczny

Al. Gen. J. Hallera 107, 80-416, Gdańsk

tel.: 58 349 12 36

anna.roszkowska@gumed.edu.pl

Gdańsk, 10.07.2023 r.

RECENZJA

rozprawy doktorskiej Pani mgr farm. Katarzyny Karłowicz-Bodalskiej

z tytułu

„Bezpieczeństwo stosowania nieopioidowych leków przeciwbólowych w wybranych populacjach pacjentów”

przygotowana w związku z pismem Pana prof. dr hab. Adama Matkowskiego, Przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, zgodnie z uchwałą nr 22/2023 Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu z dnia 25. maja 2023 r.

Rozprawa doktorska Pani mgr farm. Katarzyny Karłowicz-Bodalskiej została zrealizowana w Katedrze i Zakładzie Technologii Postaci Leku na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Promotorami pracy są prof. dr hab. Anna Wielahojeńska oraz dr hab. n. med. Ernest Kuchar, prof. WUM, a promotorem pomocniczym jest dr n. farm. Krystyna Głowacka.

Tematyka poruszana w ramach niniejszej pracy wpisuje się w zagadnienia związane z bezpieczeństwem farmakoterapii nieopioidowymi lekami przeciwbólowymi u różnych grup pacjentów, w tym u kobiet w ciąży i osób starszych. Doktorantka podjęła się ważnego tematu oceny roli farmaceuty w nadzorze nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz edukacji pacjentów przyjmujących jedno z najczęściej stosowanych grup leków, tj. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz paracetamol. Ból jest powszechnie pojawiającym się problemem, który towarzyszy wielu jednostkom chorobowym i schorzeniom. Może być on wynikiem urazu, procesu nowotworowego, migreny lub toczącego się stanu zapalnego. Podstawowe zasady terapii bólu obejmują między innymi dobór właściwego leku (lub leków), który musi uwzględniać choroby współistniejące i przyjmowanie innych leków przez pacjenta. Odpowiedź na zastosowane leczenie przeciwbólowe może być bardzo zróżnicowana i zależy od

patomechanizmu bólu, właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych danej substancji leczniczej, a także od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie. Kojarzenie różnych leków przeciwbólowych może sprzyjać optymalizacji efektu analgetycznego, a odpowiednio dobrana terapia wielolekowa poprawia skuteczność leczenia przeciwbólowego. Jednakże należy również uwzględnić, że jednocześnie stosowanie u chorego wielu leków (nie tylko przeciwbólowych) wiąże się z ryzykiem wystąpienia niekorzystnych interakcji, które mogą spowodować osłabienie efektu analgetycznego i/lub wystąpienie reakcji niepożądanych. Zatem istotnym jest nadzorowanie przez farmaceutów i lekarzy leków przyjmowanych przez pacjentów, a także informowanie i uświadamianie pacjentów o bezpieczeństwie farmakoterapii. Rola lekarzy i farmaceutów w szeroko pojętej opiece farmaceutycznej pozwala minimalizować ryzyko wystąpienia niekorzystnych działań leków oraz interakcji pomiędzy lekami, a także z suplementami diety i z pokarmem. W ten ważny nurt farmacji wpisuje się oceniana dysertacja Pani mgr. farm. Katarzyny Karłowicz-Bodalskiej.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska stanowi monotematyczny cykl czterech artykułów – trzech prac oryginalnych oraz jednego artykułu przeglądowego. Z danych przedstawionych przez Doktorantkę wynika, że wszystkie prace wchodzące w cykl rozprawy doktorskiej znajdują się na liście *JCR* i posiadają łączny współczynnik oddziaływania *Impact Factor* wynoszącym 11,932 i punktację ministerialną 480. Jednak na podstawie analizy przedstawionych do oceny prac, chciałbym zwrócić uwagę, że w przypadku pierwszej pracy zgłoszonej do cyklu IF został podany omyłkowo jako 0,555 (powinno być 0,33). Ponadto trzecia praca oryginalna (“Over the counter pain medications used by adults: a need for pharmacist intervention”) zgłoszona do cyklu została opublikowana w czasopiśmie *International Journal of Environmental Research and Public Health* (wydawnictwo MDPI), które niedawno przestało być indeksowane w bazie Web of Science Core Collection (WoS). Nie zmienia to faktu, że we wszystkich pracach zgłoszonych do cyklu Doktorantka pełni wiodącą rolę. Wskazują one jednoznacznie na główny udział Doktorantki w realizację badań przedstawionych w niniejszej dysertacji. Wiodący wkład Pani Katarzyny Karłowicz-Bodalskiej w powstanie artykułów składających się na cykl rozprawy doktorskiej został potwierdzony stosownymi oświadczeniami wszystkich współautorów. Kandydatka jest pierwszym autorem każdej z omówionych prac oryginalnych oraz autorem korespondencyjnym wszystkich czterech prac wchodzących w skład cyklu. Jest również współautorem dwudziestu kolejnych prac opublikowanych w czasopismach naukowych z *Impact Factor* oraz szesnastu prac opublikowanych w czasopismach naukowych bez *Impact Factor*, niewchodzących w cykl rozprawy doktorskiej. Na podstawie przedstawionych informacji wynika, że całkowita

punktacja IF Kandydatki wynosi 42,304 i punktacja ministerialna 1515. Przedstawiona do recenzji rozprawa napisana jest w sposób klarowny, poprawny od względem językowym.

W dysertacji, oprócz cyklu prac stanowiących rozprawę doktorską, zawarte się dodatkowe rozdziały wprowadzające czytelnika w tematykę badań oraz omawiające treści zawarte w publikacjach. Dodatkowo, dysertacja zawiera listę słów kluczowych, wykaz stosowanych skrótów, opis działalności naukowej, dydaktycznej i organizacyjnej Kandydatki, streszczenie w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo, oświadczenia współautorów prac stanowiących podstawę rozprawy oraz wykaz publikacji i streszczeń konferencyjnych. „Wstęp” zawiera esencję informacji dotyczących stosowania leków dostępnych bez recepty (ang. *over-the-counter*, OTC), głównie w kwestii bezpieczeństwa terapii, aspektów prawnych i ekonomicznych oraz oczekiwań pacjentów. Doktorantka podkreśliła istotną rolę farmaceutów w kształtowaniu jakości opieki farmaceutycznej, ze szczególnym uwzględnieniem zgłaszanych działań niepożądanych leków, między innymi z grupy NLPZ. Założenia i cele pracy są jasno określone. Doktorantka podejmuje się niełatwego zadania, jakim jest ocena bezpieczeństwa stosowania NLPZ dostępnych bez recepty w populacji osób dorosłych, w tym u kobiet w ciąży i osób starszych na podstawie danych uzyskanych z oryginalnych wywiadów ankietowych. Dodatkowo mgr farm. Katarzyna Karłowicz-Bodalska dokonała oceny roli farmaceutów w optymalizacji terapii, edukacji pacjentów oraz nadzorze nad bezpieczeństwem terapii. Kolejny rozdział rozprawy stanowi omówienie metodyki badawczej, w tym opis narzędzi badawczych do opracowania kwestionariuszy ankietowych oraz analizy statystyczne. Dalsza część pracy to szczegółowy opis publikacji składających się na cykl rozprawy doktorskiej i podsumowanie uzyskanych danych. Przedstawione na zakończenie tej części pracy wnioski w sposób przejrzysty uzasadniają zaprojektowany schemat badań i dobór metodyki badawczej w ocenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych nieopiodowych leków przeciwbólowych dostępnych bez recepty wśród różnych grup pacjentów, a także ocenę roli farmaceutów w procesie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i doskonaleniu kompetencji komunikacji z pacjentem.

Kolejne rozdziały to właściwe artykuły stanowiące rozprawę. Jako pierwszą Doktorantka przedstawia pracę oryginalną pt. „Assessment of safety of pain control by non-opioid over-the-counter medications” opublikowaną w *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research* (wydawnictwo Polish Pharmaceutical Society) w roku 2020. Głównym celem pracy była analiza nieopiodowych leków przeciwbólowych, które przyjmowane były przez respondentów ankiety w kontekście zgłaszanych działań niepożądanych związanych. Doktorantka wskazała, że dotyczyły one głównie kwasu acetylosalicylowego, diklofenaku,

meloksikamu oraz deksketoprofenu. Czy podczas analizy zgłaszanych działań niepożądanych Doktorantka uwzględniła inne leki przyjmowane przez pacjentów i potencjalną możliwość wystąpienia interakcji lekowych? W dalszej części prowadzonych badań, mgr farm. Katarzyna Karłowicz-Bodalska zwróciła uwagę na ilość przyjmowanych leków przeciwbólowych dostępnych bez recepty oraz wskazała najczęściej przyjmowane przez pacjentów kombinacje leków przeciwbólowych. W tej części pracy brakuje informacji, jakie leki przeciwbólone przyjmowali pacjenci podczas terapii trzema lub więcej analgetykami. Kolejna część pracy dotyczy podsumowania informacji dotyczących wiedzy pacjentów na temat możliwości zgłaszania niepożądanych działań leków oraz źródeł poszukiwania informacji o przyjmowanych lekach. Ponadto Doktorantka szczegółowo przeanalizowała i opracowała dane dotyczące działań niepożądanych leków przeciwbólowych zgłoszonych do Regionalnego Ośrodka Monitorowania Niepożądanych Działań Leków przy Katedrze i Zakładzie Farmakologii Klinicznej, Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, do Działu Bezpieczeństwa Farmakoterapii firmy Hasco Lek i US Pharmacia, a także dane zgromadzone w bazie EudraVigilance zarządzanej przez Europejską Agencję Leków.

Kolejną pracę w cyklu stanowi artykuł „Exposure to non-opioid analgesics during pregnancy and the risk of adverse drug reactions” opublikowany w 2022 roku w czasopiśmie *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research* (wydawnictwo Polish Pharmaceutical Society). Głównym celem tej pracy była ocena przyczyn i częstości przyjmowania leków przeciwbólowych przez kobiety w ciąży, a występowania chorób przewlekłych, informacji o miejscu zakupu leków przeciwbólowych, źródeł uzyskania informacji o lekach oraz świadomości i wiedzy na temat raportowania niepożądanych działań leków. Doktorantka otrzymała interesujące wyniki analiz, szczególnie w kontekście przyjmowania kwasu acetylosalicylowego przez kobiety w ciąży i raportowanymi powikłaniami. Nie znalazłam jednak informacji o dawce tego leku, którą przyjmowały pacjentki.

Kolejny aspekt pracy doktorskiej był związany z badaniem ankietowym z udziałem starszych dorosłych przyjmujących leki przeciwbólne bez recepty i stanowił uzupełnienie pierwszej publikacji. Praca zatytułowana „Over the counter pain medications used by adults: a need for pharmacist intervention” została opublikowana w czasopiśmie *International Journal of Environmental Research and Public Health* (wydawnictwo MDPI) w 2023 roku. W przeprowadzonej ankiecie, oprócz uwzględnienia wszystkich wcześniej wymienionych aspektów związanych z bezpieczeństwem stosowania leków przeciwbólowych dostępnych bez recepty, Doktorantka uwzględniła również informację o suplementach diety przyjmowanych przez osoby starsze. Praca ta stanowi cenne źródło informacji na temat najczęściej stosowanych

leków przeciwbólowych przez pacjentów w wieku 50-90 lat, a także jest dobrym punktem wyjścia do dalszych, szczegółowych badań nad interakcjami leków dostępnych bez recepty oraz suplementami diety, gdyż obszar ten nadal nie jest w pełni kontrolowany.

Ostatni artykuł zgłoszony do cyklu stanowi praca przeglądowa pt. „Effects Of Non-Opioid Analgesics On The Cell Membrane Of Skin And Gastrointestinal Cancers” opublikowana w 2022 roku w czasopiśmie *International Journal of Molecular Sciences* (wydawnictwo MDPI). W pracy tej mgr farm. Katarzyna Karłowicz-Bodalska dokonała przeglądu literaturowego z lat 2015-2022 obejmującego badania wpływu nieopiodowych leków przeciwbólowych na błonę komórkową nowotworów skóry i przewodu pokarmowego. Doktorantka opisała aktualny stan wiedzy dotyczący zastosowania wybranych leków przeciwbólowych w różnych rodzajach raka skóry, a także w raku przewodu pokarmowego. W podsumowaniu Doktorantka zwróciła uwagę na nowe wskazania terapeutyczne tej grupy leków jako wspomaganie niektórych terapii onkologicznych.

Biorąc pod uwagę cele, jakie założyła sobie Doktorantka, należy uznać, iż w przedstawionej do oceny rozprawie doktorskiej zostały one w pełni zrealizowane. Wszystkie zadania zostały właściwie zaplanowane i wykonane. Chciałabym podkreślić, że zaprezentowany w dysertacji problem naukowy oraz uzyskane wyniki mają przede wszystkim bardzo duży aspekt praktyczny. Badania przeprowadzone przez Doktorantkę pozwoliły oszacować, które leki przeciwbólne są najczęściej stosowane przez wybrane grupy pacjentów, a także dostarczyły nowych informacji o działaniach niepożądanych związanych ze stosowaniem konkretnych leków lub grup leków przeciwbólowych. Obserwowany w ostatnich latach wzrost sprzedaży leków OTC zwiększa ryzyko wystąpienia interakcji z innymi lekami przyjmowanymi przez pacjenta. Pani mgr farm. Katarzyna Karłowicz-Bodalska wskazała w swoich badaniach, że rola farmaceuty jest kluczowa w identyfikacji, monitorowaniu i nadzorowaniu bezpieczeństwa farmakoterapii, szczególnie jeśli pacjenci przyjmują również suplementy diety. Doktorantka przedstawiła również stan wiedzy pacjentów na temat źródła pozyskiwania informacji o leku oraz poziomu zrozumienia treści ulotek dołączonych do produktów leczniczych. Uzyskane wyniki wskazują na istotę zawodu farmaceuty w szeroko pojętej opiece farmaceutycznej przede wszystkim dla szczególnych grup pacjentów, w tym dla kobiet w ciąży i osób starszych. Warto również podkreślić, że oprócz działalności naukowej, Pani mgr farm. Katarzyna Karłowicz-Bodalska prowadzi szeroką działalność dydaktyczną, popularyzatorską i organizacyjną, brała udział w licznych konferencjach naukowych, kursach i szkoleniach, a także uczestniczyła w realizacji projektów europejskich.

Podsumowując, po zapoznaniu się z całością pracy, z przekonaniem stwierdzam, że rozprawa doktorska autorstwa mgr farm. Katarzyny Karłowicz-Bodalskiej spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 roku poz. 1789 ze zm.) w związku z art. 179 ust. 2 i 3 Ustawy z 3 lipca 2018 roku Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1669 ze zm.). Wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie rozprawy mgr farm. Katarzyny Karłowicz-Bodalskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Adiunkt
Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej
Anna Roszkowska
dr hab. Anna Roszkowska