

dr hab. n.med. Joanna Glück, prof. SUM
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Alergologii i Immunologii Klinicznej,
Śląski Uniwersytet Medyczny

Katowice, 28.06.2023 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarz Iwony Popiołek pt. **„Safety use of non-opioid analgesic medications (Bezpieczeństwo stosowania nieopiodowych leków przeciwbólowych)”**

Zgodnie z decyzją Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego z dnia 18.04.2023 r. o powołaniu mnie na recenzenta rozprawy doktorskiej lekarz Iwony Popiołek pt. **„Safety use of non-opioid analgesic medications (Bezpieczeństwo stosowania nieopiodowych leków przeciwbólowych)”** mam zaszczyt przedstawić recenzję tej pracy.

Podstawą rozprawy doktorskiej lek. Iwony Popiołek jest cykl trzech prac oryginalnych oraz rozdział w monografii, połączonych tematycznie, opublikowanych w latach 2019-2022 w recenzowanych czasopismach naukowych, posiadających punktację MNiSW, przy czym drugi i trzeci artykuł w czasopismach posiadających impact factor. We wszystkich trzech artykułach oraz w rozdziale w monografii doktorantka jest pierwszym autorem. Pierwszy artykuł **„Hypersensitivity reactions in serious adverse events reported for paracetamol in the EudraVigilance Database, 2007-2018”** został opublikowany w Pharmacy Basel w 2019 r., drugi: **„Risk factors for hepatotoxicity due to paracetamol overdose in adults”** w Medicina w 2021 r., trzeci artykuł **„Diagnostic value of oral provocation tests in drug hypersensitivity reactions induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol”** w Diagnostics w 2022 r., natomiast rozdział **“Adverse events associated with analgesics: A focus on paracetamol use”** został opublikowany w monografii: **“Treatments, mechanisms and adverse reactions of anesthetics and analgesics”** wydanej przez Cambridge Academic Press w 2022 r. Publikacje były cytowane 11 razy. Cykl publikacji posiada łącznie 180 pkt. MNiSW oraz 6,94 punktów IF i spełnia rekomendacje Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego obowiązujące w postępowaniu o nadanie stopnia doktora.

JB

Badania przeprowadzone przez lek. Iwonę Popiołek dotyczyły działań niepożądanych analgetyków nieopioidowych ze szczególnym uwzględnieniem paracetamolu. Doktorantka dokonała całościowej analizy działań niepożądanych paracetamolu, w tym oceny działań niepożądanych typu A, czyli zależnych od dawki, przewidywalnych i wynikających z mechanizmu działania leku, kolejno działań toksycznych związanych z jego przedawkowaniem oraz działań niepożądanych typu B, czyli reakcji nadwrażliwości. Ponadto w rozdziale monografii doktorantka opisała aktualny stan wiedzy na temat działań niepożądanych paracetamolu, w tym jego toksyczności, postępowania w ostrym i przewlekłym zatruciu oraz reakcji nadwrażliwości natychmiastowej i nienatychmiastowej na ten lek..

Rozprawa doktorska zawiera wspólne wprowadzenie i opis celu całości pracy, a następnie osobno dla poszczególnych publikacji zostały podane cele, materiał i metody, opis wyników, wnioski i łącznie podsumowanie. Opiszano również skrótowo główne informacje zawarte w rozdziale monografii. Kolejno dostępne są streszczenia w języku polskim i angielskim, spis rysunków i tabel oraz piśmiennictwo. Ponadto załączone zostały pełne teksty opublikowanych artykułów i rozdziału w monografii, będących podstawą dysertacji doktorskiej oraz oświadczenia o udziale współautorów w przygotowanie publikacji i rozdziału oraz potwierdzenie indywidualnego wkładu lek. Iwony Popiołek w przygotowanie wymienionych prac.

Celem pierwszej publikacji była ocena rodzaju objawów i trendów zgłaszanych reakcji nadwrażliwości na paracetamol oraz różnic między zgłoszeniami pacjentów i pracowników medycznych w bazie EV z okresu 10 lat. Doktorantka wykazała, że aż ponad jedna czwarta wszystkich ciężkich zdarzeń niepożądanych wywołanych przez paracetamol została określona jako reakcje nadwrażliwości, a najczęściej zgłaszane były obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka i osutka skórna. Wśród nich wystąpiły zdarzenia zakończone zgonem, takie jak SJS/TEN i anafilaksja. U ponad 6% wystąpiły objawy prodromalne ciężkich reakcji skórnych, co skłoniło do wyciągnięcia wniosku o konieczności edukacji zarówno pacjentów, jak i personelu medycznego w zakresie potencjalnego ryzyka rozwoju zespołu SJS/TEN i wdrożenia wczesnego leczenia. Uzyskane wyniki mają więc istotne przełożenie praktyczne.

Celem drugiej publikacji było znalezienie klinicznych i laboratoryjnych czynników ryzyka hepatotoksyczności w wyniku przedawkowania paracetamolu. Lek. Iwona Popiołek w kohorcie 185 pacjentów hospitalizowanych z powodu przedawkowania paracetamolu przeprowadziła retrospektywną ocenę uwzględniającą parametry laboratoryjne i dane kliniczne. Po wyszczególnieniu trzech grup chorych z różnym stopniem uszkodzenia wątroby

oraz na podstawie zbudowanego wielowymiarowego modelu statystycznego doktorantka wykazała, że najbardziej istotnym czynnikiem rozwoju hepatotoksyczności był czas od zażycia paracetamolu do przyjęcia do szpitala. Uzyskane w tym badaniu wyniki mają więc znaczenie praktyczne, gdyż zwracają uwagę na konieczność szybkiej hospitalizacji chorego i wdrożenia leczenia po przedawkowaniu paracetamolu w celu uniknięcia lub opóźnienia uszkodzenia wątroby przez ten lek.

W trzeciej publikacji lek. Iwona Popiołek podjęła się oceny wartości predykcyjnej ujemnego wyniku próby prowokacyjnej lekiem oraz przestrzegania zaleceń przez pacjentów, a także analizy znaczenia substancji pomocniczych w lekach generycznych w aspekcie wywoływania reakcji nadwrażliwości. W tym celu nie wcześniej niż po 9 miesiącach od przeprowadzenia diagnostyki nadwrażliwości na NLPZ doktorantka uzyskała od chorego informacje dotyczące przyjmowania leków przeciwbólowych wytypowanych jako bezpiecznych na podstawie ujemnej próby prowokacyjnej. Analizę znaczenia substancji pomocniczych dokonano na podstawie wykazu zawartego w charakterystyce produktu leczniczego oraz publikacji bazy danych PubMed. Badaniem objęto 164 osoby z różnym fenotypem nadwrażliwości na NLPZ. Wartość predykcyjna wyniku ujemnej doustnej próby prowokacyjnej została określona na 90,8%. Doktorantka wykazała, że najwięcej objawów nadwrażliwości obserwowano po ponownym podaniu kwasu acetylosalicylowego, bo aż u 9 osób spośród 25 (36%), żadne z tych reakcji nie miały jednak ciężkiego przebiegu. Oprócz częstszego występowania ponownej reakcji u kobiet, nie udało się znaleźć innych czynników ryzyka. Podobnie, grupy chorych, którzy przyjęli ponownie lek po przeprowadzonej negatywnej diagnostyce oraz tych, którzy nie zastosowali wytypowanego leku bezpiecznego nie różniły się istotnie.

Do pracy nr 3 mam następujące uwagi lub pytania:

1. Termin „ujemna wartość predykcyjna” jest kalką językową terminu anglojęzycznego, tzn. *negative predictive value*. Prawidłowe jest określenie: wartość predykcyjna wyniku ujemnego, gdyż to wynik jest ujemny lub dodatni, a nie jego wartość. Natomiast wartość ta może być określona procentowo lub opisowo jako duża lub mała wartość predykcyjna. Oprócz samej logiki językowej, uwagę moją podpieram również informacjami zawartymi w podręczniku Interny Medycyny Praktycznej w rozdziale dotyczącym EBM. Podręcznik Interna - Medycyna Praktyczna: Parametry określające trafność testu (mp.pl).

76

2. Zwraca uwagę duża grupa chorych z fenotypem SNIUAA. U wszystkich uzyskano jednak ujemny wynik testów skórnych z lekami. Czy diagnostykę skórną nadwrażliwości na leki w grupie podejrzanej o fenotyp SNIUAA wykonywano z potencjalnymi lekami sprawczymi, czy tylko z wybranymi lekami z grupy NLPZ dostępnymi w postaci parenteralnej?

3. Wartościowe byłoby uzupełnienie informacji, czy chorzy, u których pomimo ujemnej próby prowokacyjnej, po ponownym przyjęciu leku wystąpiła reakcja nadwrażliwości, zażyli taki sam preparat, jak w trakcie diagnostyki. Dane te miałyby odniesienie do przeprowadzonej przez doktorantkę analizy substancji pomocniczych zawartych w różnych preparatach leków.

Podsumowując przedstawiony opis prac badawczych, Doktorantka zrealizowała projekt, którego celem była analiza działań niepożądanych nienarkotycznych leków przeciwbólowych ze szczególnym uwzględnieniem paracetamolu. Podjęcie się całościowej oceny działań niepożądanych nieopiodowych leków przeciwbólowych przez lek. Iwonę Popiołek uważam za celowe i istotne ze względów poznawczych i praktycznych, gdyż nieopiodowe leki przeciwbólne, a wśród nich szczególnie paracetamol są powszechnie stosowane w celu łagodzenia bólu i przeciwgorączkowo. Wiele z nich jest łatwo dostępnych bez recepty, dlatego ich zażywanie i ewentualne przedawkowanie nie jest kontrolowane i może wiązać się z niebezpieczeństwem dla chorego. Wybrane zagadnienia badawcze i postawione cele są oryginalne i zostały dobrze określone. Kryteria włączenia do grup badanych są prawidłowe, a metodyka badań wraz z analizą statystyczną są odpowiednio zastosowane. Na postawione cele badań odpowiadają wyniki i opisowo, szeroko sformułowane wnioski, zawierające również sugestie dalszego postępowania zarówno przez personel medyczny, jak i przez chorych. Uzyskane wyniki badań stanowią postęp w aktualnej wiedzy na wybrany przez doktorantkę temat. Należy podkreślić, że uzyskane wyniki mają również istotne znaczenie praktyczne. W pierwszej pracy doktorantka zwróciła uwagę na objawy prodromalne ciężkich reakcji skórnych indukowanych lekami, w drugiej wykazała, że czynnikiem ryzyka hepatotoksyczności związanej z przedawkowaniem paracetamolu jest czas od zażycia leku do przyjęcia do szpitala, a w trzeciej określiła wysoką wartość predykcyjną ujemnego wyniku próby prowokacyjnej z lekami NLPZ oraz stwierdziła łagodny charakter objawów po ponownym przyjęciu wytypowanego bezpiecznego leku. Bardzo cenne jest również zwrócenie uwagi na środki uzupełniające dodawane do leku oraz wynikające z tej analizy zalecenie dla chorych o konieczności stosowania wytypowanego bezpiecznego konkretnego preparatu leku, a nie tylko określonej substancji. Wartościowym uzupełnieniem

YG

prac badawczych jest rozdział w monografii zawierający informacje o toksyczności i reakcjach nadwrażliwości wywołanych przez paracetamol.

Na szczególne podkreślenie zasługuje niezwykła dokładność i bardzo cierpliwa praca wykonana przez lek. Iwonę Popiołek przy przygotowywaniu wszystkich elementów rozprawy doktorskiej. W pierwszej publikacji autorka dokonała dogłębnej i szczegółowej analizy danych dostępnych w bazie EudraVigilance Europejskiej Agencji Leków z okresu 10 lat, w drugiej prześledziła retrospektywnie dokumentację 185 pacjentów Oddziału Klinicznego Toksykologii w Krakowie, a w trzeciej przeanalizowała wyniki diagnostyki alergologicznej 164 chorych kierowanych do Centrum Alergologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie z podejrzeniem nadwrażliwości na leki przeciwbólowe. Ponadto doktorantka oceniła obecność substancji pomocniczych w preparatach leków i załączyła wykaz publikacji raportujących objawy nadwrażliwości na nie. Wraz z rozdziałem opublikowanym w monografii całość opracowania wskazuje na ogromną pracowitość i rzetelność doktorantki, które są najważniejszymi cechami dobrego warsztatu naukowego i zasługują na uznanie.

Podsumowując, całość pracy badawczej lek. Iwony Popiołek oceniam bardzo wysoko. Uzyskane wyniki stanowią istotny wkład w aktualną wiedzę na temat działań niepożądanych przeciwbólowych leków nieopiodowych, a realizacja założonego projektu badawczego spełnia wszystkie kryteria prawidłowo prowadzonej pracy naukowej.

W mojej opinii rozprawa doktorska lek. Iwony Popiołek spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz. U. z 2023 r. poz. 742 ze zm.). W związku z tym wnioskuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie lek. Iwony Popiołek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku



dr hab. n. med. Joanna Glück prof. SUM,
lekarz
PWZ: 4951236
specjalista chorób wewnętrznych
specjalista alergolog