



Pomorski Uniwersytet Medyczny
Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Prof. dr hab. n. med. Leszek Domański
Al. Powstańców Wielkopolskich 72,
70-111 Szczecin

e-mail: domanle@pum.edu.pl
Tel./fax (91)466-11-96

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Emilii Bleszyńskiej-Marunowskiej
„Analiza farmakoterapii i potencjalnych interakcji lekowych w reprezentatywnej grupie Polaków powyżej 65. roku życia”

Niewątpliwy sukces medycyny – jakim są coraz skuteczniejsze metody farmakologicznego leczenia wielu chorób przewlekłych – niesie ze sobą również zagrożenia. Jednym z największych są zespoły jatrogenne związane z interakcjami lekowymi. Ryzyko ich występowania wzrasta wraz z liczbą stosowanych leków. Jest więc szczególnie wysokie u pacjentów z ciężką wielolekowością, czyli tych, którzy w systemie codziennym stosują 10 i więcej preparatów leczniczych. Jatrogenne efekty prowadzą nie tylko do nasilenia występujących lub powstawania nowych patologii, ale także niosą ze sobą zwiększone ryzyko niesprawności funkcjonalnej, niepotrzebnych hospitalizacji, a nawet śmierci. Rodzi się zatem pytanie o efektywną możliwość poprawy bezpieczeństwa leczenia farmakologicznego osób starszych, szczególnie tych stosujących wielolekowe schematy leczenia. W wykonanym na reprezentacyjnej grupie osób po 65 roku życia w projekcie PolSenior średnia liczba stosowanych leków wynosiła ponad 5. Statystyczną osobę starszą charakteryzowała więc absolutnie wielolekowość. Co więcej, częściej niż co 10 badany brał co najmniej 10 leków, co określane jest jako ciężka wielolekowość. Realizację wspomnianego projektu zakończono 10 lat temu, a – jak wynika z badań prowadzonych na całym świecie – nasilenie wielolekowości narasta z roku na rok.

Sposobem na zmniejszenie zagrożeń jest rewizja pobieranych przez chorych leków pod kątem możliwych interakcji i niekorzystnych oddziaływań, czego efektem powinna być optymalizacja leczenia. Jednym z możliwych rozwiązań tego problemu jest włączenie farmaceuty do zespołu sprawującego opiekę nad starszym pacjentem. A warunkach polskich włączenie mechanizmów komunikacji pomiędzy lekarzem prowadzącym a specjalistami, których to tak często szuka sam chory. W efekcie końcowym z uwagi na wielochorobowość pacjent prowadzony jest przez kilku lekarzy bardzo często nie komunikujących się ze sobą. W literaturze można znaleźć przykłady efektywności działania włączenia farmaceuty w obieg lekarskiego postępowania wielodyscyplinarnego. U osób starszych





Pomorski Uniwersytet Medyczny
Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

*Al. Powstańców Wielkopolskich 72,
70-111 Szczecin*

Prof. dr hab. n. med. Leszek Domański

*e-mail: domanle@pum.edu.pl
Tel./fax (91)466-11-96*

mieszkających w środowisku domowym pokazano, że – poprzez włączenie farmaceuty współpracującego z lekarzem do opieki – możliwe było zmniejszenie wielolekowości o 2/3, z równoczesnym spadkiem kosztów farmakoterapii o prawie połowę. W innych badaniach pokazano, że farmaceuta w istotny sposób przyczynić się może do poprawy podatności na zalecenia lekarskie] oraz do poprawy bezpieczeństwa i skuteczności leczenia takich chorób przewlekłych jak nadciśnienie czy cukrzyca.

Niezmiernie cieszy fakt, że Doktorantka w swojej dysertacji, na którą składa się cykl 3 publikacji, podejmuje ten ważny temat stawiając sobie za cele:

- analizę farmakoterapii i potencjalnych interakcji lekowych w reprezentatywnej grupie Polaków powyżej 65. roku życia,
- określenie czynników predysponujących do polifarmakoterapii, nadmiernej polifarmakoterapii i interakcji lekowych w polskiej populacji geriatrycznej,
- identyfikację seniorów, którzy z największym prawdopodobieństwem będą wymagać wielodyscyplinarnych interwencji z zakresu farmakoterapii,
- przedstawienie dostępnych metod zapobiegania polifarmakoterapii i interakcjom lekowym,
- popularyzację zautomatyzowanych systemów analizy interakcji jako narzędzi pomocniczych do prowadzenia bezpiecznej farmakoterapii osób starszych.

W skład cyklu włączono następujące publikacje:

1. Błeszyńska E, Wierucki Ł, Zdrojewski T, Renke M, **Pharmacological interactions in the elderly.** *Medicina (Kaunas).* 2020 Jun 28;56(7):320.

IF 2.430 | MEiN: 40 pkt | praca pogładowa



Pomorski Uniwersytet Medyczny
Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Al. Powstańców Wielkopolskich 72,
70-111 Szczecin

Prof. dr hab. n. med. Leszek Domański

e-mail: domanle@pum.edu.pl
Tel./fax (91)466-11-96

2. Błaszczyńska-Marunowska E, Wierucki Ł, Jagiełło K, Rewiuk K, Mitręga K, Kalarus Z, **Prevalence and factors predisposing to potential drug-drug interactions in a Polish community-dwelling geriatric population: An observational, cross-sectional study.** Adv Clin Exp Med. 2022 Oct 12.

IF: 1.736 | MEiN: 70 pkt | praca oryginalna

3. Błaszczyńska-Marunowska E, Jagiełło K, Grodzicki T, Wierucki Ł, Sznitowska M, Kalarus Z, Renke M, Mitręga K, Rewiuk K, Zdrojewski T, **Polypharmacy among elderly patients in Poland: prevalence, predisposing factors, and management strategies.** Pol Arch Intern Med. 2022 Dec 21;132(12):16347.

IF: 5.218 | MEiN: 140 pkt | praca oryginalna

W pierwszej pracy: „**Pharmacological interactions in the elderly**” doktorantka podsumowuje aktualną wiedzę na temat interakcji lekowych u pacjentów w podeszłym wieku. Przedstawia główne czynniki predysponujące do interakcji lekowych, takie jak zmiany patofizjologiczne związane z procesem starzenia, oraz wielochorobowość i polifarmakoterapia. Następnie analizuje najnowsze badania określające częstość stosowania nieprawidłowych połączeń lekowych w populacjach geriatrycznych na całym świecie aby w kolejnej części opisać konsekwencje interakcji lekowych, m.in. wpływ na długość i jakość życia, częstość rehospitalizacji oraz koszty finansowe. Ostatnie zagadnienie zawarte w publikacji obejmowało przedstawienie zalet i wad różnych metod zapobiegania interakcjom lekowym u osób starszych.

W kolejnej publikacji: „**Prevalence and factors predisposing to potential drug-drug interactions in a Polish community-dwelling geriatric population: An observational, cross-sectional study**” lek. Błaszczyńska-Marunowska przedstawia wyniki aktualnych danych na temat czynników predysponujących do potencjalnych interakcji lekowych w polskiej populacji geriatrycznej.

Do badania włączono 2633 osoby w wieku ≥ 65 lat, uczestniczące w ogólnopolskim, przekrojowym badaniu obserwacyjnym NOMED-AF przeprowadzonym w latach 2017-2018.





Pomorski Uniwersytet Medyczny
Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Prof. dr hab. n. med. Leszek Domański

*Al. Powstańców Wielkopolskich 72,
70-111 Szczecin*

*e-mail: domanle@pum.edu.pl
Tel./fax (91)466-11-96*

Respondenci zostali wylosowani przez Ministerstwo Cyfryzacji Rzeczypospolitej Polskiej na podstawie bazy numerów PESEL i stanowili reprezentatywną próbę dla Polski pod względem płci, wieku i miejsca zamieszkania. Specyficznym kryterium włączenia do tego badania było stosowanie co najmniej 2 substancji czynnych zawartych w preparatach. Interakcje lekowe stwierdzono u 81.2% grupy badanej. Zaobserwowano statystycznie istotną korelację między rosnącą liczbą interakcji a zaawansowanym wiekiem, podstawowym poziomem wykształcenia, mieszkaniem na terenach wiejskich, wielochorobowością i rosnącą liczbą przyjmowanych leków.

Na całym świecie przeprowadzono kilka badań oceniających częstości występowania interakcji lekowych u osób starszych przy użyciu narzędzia Lexicomp® Drug Interactions. Warto podkreślić, że Doktorantka jest pierwszą w Polsce opisującą występowanie interakcji lekowych przy użyciu tego narzędzia.

Cykl prac zamyka badanie skupiające się na analizie farmakoterapii w populacji geriatrycznej Polski, określeniu czynników predysponujących tę grupę do polifarmakoterapii (PP) i nadmiernej polifarmakoterapii (EPP) oraz zidentyfikowaniu seniorów, którzy z największym prawdopodobieństwem mogą wymagać interdyscyplinarnych interwencji z zakresu farmakoterapii. Omówiono również dostępne metody zapobiegania polifarmakoterapii.

Do badania włączono 3014 osób w wieku ≥ 65 lat objętych ogólnopolskim, przekrojowym badaniem obserwacyjnym NOMED-AF. Specyficznym kryterium włączenia do niniejszego badania była zgoda na udzielenie informacji o przyjmowanych lekach. W analizie uwzględniono liczbę tabletek skategoryzowanych na podstawie bazy danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Z analizy wyłączono produkty niewymienione w powyższej bazie, w tym większość suplementów diety, które nie posiadają jasnej klasyfikacji i informacji o dokładnym składzie. Jeżeli ta sama substancja była sprzedawana jednocześnie jako lek na receptę i preparat bez recepty, zaliczano ją do pierwszej kategorii. Badane zmienne obejmowały wiek, płeć, miejsce zamieszkania, poziom wykształcenia oraz wielochorobowość. Doktorantka odnotowała również częstość preparatów łączonych, które definiuje się jako leki zawierające 2 lub więcej



Pomorski Uniwersytet Medyczny
Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Prof. dr hab. n. med. Leszek Domański

*Al. Powstańców Wielkopolskich 72,
70-111 Szczecin*

*e-mail: domanle@pum.edu.pl
Tel./fax (91)466-11-96*

składników aktywnych połączonych w postaci pojedynczej dawki. Analizę jakościową farmakoterapii przeprowadzono zgodnie z polifarmakoterapii Respondenci udzielili informacji na temat rozpoznanych chorób przewlekłych oraz byli proszeni o przedstawienie kart informacyjnych z dotychczasowych hospitalizacji. Na podstawie tych danych przypisano kody z klasyfikacji ICD-10. Do określenia stopnia wielochorobowości wykorzystano Charlson Comorbidity Index (CCI). Dzięki zastosowaniu poststratyfikacji uzyskane wyniki odzwierciedlają populację geriatryczną Polski.

Stosowanie przynajmniej jednego leku deklarowało 90.7% badanych, a średnia liczba zażywanych leków wyniosła 5.01 (95% CI, 4.87–5.15). Co najmniej jeden lek bez recepty stosowało 44.2% respondentów, w średniej liczbie 0.52 (95% CI, 0.49–0.55). Więcej niż 5 leków zażywało 53.5% całej populacji, a ponad 10 leków stwierdzono u 8.7% ankietowanych. Preparaty łączone stanowiły 27.2% leków. Najczęstszymi chorobami przewlekłymi były nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i przewlekła niewydolność serca. Analiza jakościowa farmakoterapii oparta na klasyfikacji ATC (Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna) wykazała, że osoby starsze najczęściej stosowały preparaty wpływające na układ sercowo-naczyniowy, krew i układ krwiotwórczy oraz przewód pokarmowy.

Z istotnych obserwacji w badaniach własnych na jakie wskazuje Doktorantka jest przede wszystkim wysokie spożycie leków w populacji geriatrycznej Polski. W porównaniu z innymi badaniami dotyczącymi polifarmakoterapii wśród polskich seniorów, takimi jak „Polsenior”, „Polsenior2” czy badaniem Kardasia i wsp., dane te mogą wskazywać, że polifarmakoterapia wśród seniorów w Polsce stanowi nadal rosnący problem. Należy również podkreślić, że niniejsze badanie jako pierwsze przedstawiło szczegółową analizę preparatów łączonych stosowanych przez polskich seniorów wraz z omówieniem zalet i wad stosowania ich u osób starszych. Warto podkreślić, że wyniki te mogą zmienić rozumienie potencjalnych korzyści stosowania preparatów łączonych w zakresie wyników zdrowotnych u pacjentów w podeszłym wieku.

W kolejnej części Doktorantka analizuje zalety i wady różnych strategii optymalizacji farmakoterapii u pacjentów w podeszłym wieku, znanych jako metody depreskrypcji, takie jak: interwencje kierowane przez lekarzy, systemy wspomaganie decyzji klinicznych, programy edukacyjne dla lekarzy





Pomorski Uniwersytet Medyczny
Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Prof. dr hab. n. med. Leszek Domański

*Al. Powstańców Wielkopolskich 72,
70-111 Szczecin*

*e-mail: domanle@pum.edu.pl
Tel./fax (91)466-11-96*

przepisujących recepty, przeglądy leków prowadzone przez farmaceutów, edukacja skierowana bezpośrednio do pacjenta i interwencje interdyscyplinarne. Odnosi się również do nadchodzącej nowości w polskim systemie ochrony zdrowia, jaką jest pilotaż skoordynowanej opieki farmaceutycznej. Doktorantka w swoich badaniach wykazała, że polifarmakoterapia częściej występowała u mężczyzn, w wieku od 85 do 89 lat, u osób z niższym wykształceniem oraz mieszkających w małych i średnich miastach. Głównym czynnikiem predysponującym osoby starsze do polifarmakoterapii i nadmiernej polifarmakoterapii była wielochorobowość. Częstość występowania najczęstszych chorób współistniejących zidentyfikowanych w naszym badaniu była porównywalna z danymi z projektu Collaborative Research on Aging in Europe oraz WHO Study on Global Aging and Adult Health.

Podsumowując uważam rozprawę za dokonanie bardzo wartościowe i pragnę podkreślić istotne walory poznawcze wykonanych badań. W polskim systemie ochrony zdrowia rzadko mówi się o powszechnym zjawisku polifarmakoterapii i polipragmazji. Prace wchodzące w skład rozprawy doktorskiej znakomicie uzupełniają aktualną wiedzę na temat czynników predysponujących i strategii postępowania w przypadku polifarmakoterapii i interakcji lekowych w polskiej populacji geriatrycznej. W kontekście wysokiego spożycia leków z powodu wielochorobowości wśród polskich seniorów oraz udokumentowanego wcześniej negatywnego wpływu PP i EPP na jakość i długość życia, uzyskane wyniki wskazują na dużą potrzebę wprowadzenia skoordynowanej opieki medycznej i farmaceutycznej nad osobami starszymi. Doktorantka zidentyfikowała grupy wysokiego ryzyka pacjentów w podeszłym wieku, którzy wymagają szczególnej uwagi i mogą odnieść największe korzyści z interdyscyplinarnych interwencji z zakresu farmakoterapii.



Pomorski Uniwersytet Medyczny
Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Prof. dr hab. n. med. Leszek Domański

*Al. Powstańców Wielkopolskich 72,
70-111 Szczecin*

*e-mail: domanle@pum.edu.pl
Tel./fax (91)466-11-96*

Przedstawiona do wglądu praca doktorska budzi nie tylko uznanie recenzenta, ale jej recenzja jest też ogromną przyjemnością. Dysertacja w formie publikacji świadczy o dojrzałości naukowej Doktorantki i niewątpliwie jest również zasługą Promotora.

Nie ma wątpliwości, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.)

Publikacja wyników badań w czasopismach indeksowanych o sumarycznym IF: 9.384 | MEiN: 250 pkt za prace będące składowymi dysertacji wskazuje, że **praca doktorska ta jest wysokiej miary i zasługuje na wyróżnienie suma cum laude o co wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.**

Szczecin dn. 25.05.2023

Prof. dr hab. n. med. Leszek Domański