



**Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji**  
**Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Sławomir A. Pancewicz**  
tel.: 85 7409-514. 85 7409-519. fax.: 85 7409515  
e-mail: neuroin@umb.edu.pl

dr hab. n. med. Anna Moniuszko-Malinowska  
Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

### **Recenzja Rozprawy Doktorskiej lek. Doroty Latarskiej-Smuga**

pt. „Przydatność wybranych metod oceny polekowego uszkodzenia wątroby w praktyce klinicznej”

Polekowe uszkodzenie wątroby (PUW) jest zagadnieniem szeroko dyskutowanym w literaturze medycznej, jednak w Polsce wydaje się być zjawiskiem zapomnianym. Toksyczne uszkodzenie wątroby może powodować ponad 800 leków, toksyn lub innych niezakaźnych czynników, a jego rozpoznanie często jest bardzo trudne. Poza tym rośnie skala problemów związana z nadużywaniem leków, suplementów diety. W związku z tym uważam, że temat podjęty przez Doktorantkę jest bardzo ważny, zarówno ze społecznego, epidemiologicznego, jak i klinicznego punktu widzenia.

Przedstawiona rozprawa na stopień doktora nauk medycznych ma układ typowy dla tego typu opracowań. W skład pracy przygotowanej przez Doktorantkę wchodzi następujące rozdziały: Spis treści, Spis tabel, Spis wykresów, Spis rycin, Wykaz stosowanych skrótów, Streszczenie w języku polskim i angielskim, Wstęp, Założenia i cel pracy, Materiał i metody, Wyniki, Dyskusja, Wnioski, Piśmiennictwo, Opinia Komisji Bioetycznej.

Wstęp napisany jest bardzo profesjonalnie. Doktorantka wyczerpująco przedstawiła aktualny stan wiedzy dotyczący toksycznego uszkodzenia wątroby zaczynając od rysu historycznego, poprzez dane epidemiologiczne, mechanizmy patofizjologiczne polekowego uszkodzenia wątroby, klasyfikację polekowych uszkodzeń wątroby, czynniki ryzyka polekowego uszkodzenia wątroby, diagnostykę polekowego uszkodzenia wątroby, obraz

kliniczny polekowego zapalenia wątroby, opis roli ziół i suplementów diety w uszkodzeniu wątroby, aż po uregulowania prawne.

Cele pracy przedstawione są w postaci jednego ogólnego pytania badawczego, a następnie uszczegółowione w 3 prawidłowo i precyzyjnie sformułowanych punktach.

Celem pracy była analiza przydatności wybranych metod oceny polekowego uszkodzenia wątroby (PUW) na przykładzie pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii (KChZTiH) w Warszawie latach 2009-2018.

W Rozdziale „Materiał i metody” Doktorantka w dokładny sposób opisuje grupę badawczą oraz zastosowaną metodykę, która nie budzi wątpliwości. Bardzo precyzyjnie przedstawione są parametry służące do oceny polekowego uszkodzenia wątroby, kryteria rozpoznania polekowego uszkodzenia wątroby, metody oceny typu uszkodzenia wątroby w przebiegu polekowego uszkodzenia wątroby, reguła Hy'a, ocena stopnia ciężkości uszkodzenia wątroby oraz porównanie skali stosowanych w ocenie przyczynowości polekowego uszkodzenia wątroby. Bogactwo zastosowanych metod wpływa na jakość uzyskanych wyników.

Wyniki są przedstawione na 40 stronach, zebrane w 22 tabelach i przedstawione na 10 wykresach.

Doktorantka zaobserwowała, iż PUW u 86,1% osób wywołane było przez leki, a u pozostałych 13,9% przez zioła i suplementy diety. Ciekawym wynikiem jest rozbieżność w ocenie zgodności pomiędzy rozpoznaniem klinicznym, rozumianym jako powiązanie określonego leku z aktualną patologią wątroby, a związkiem ustalonym za pomocą użytych skali, w którym ustalono, iż odsetek zgodnych ocen dla całej grupy wynosi: 5,3% przy użyciu RUCAM, 5,1% M&V, 38% Naranjo oraz 41,8% WHO-UMC, co w późniejszych krokach zostało potwierdzone analizą korelacji.

Główne leki wywołujące PUW to: amoksycylina z kwasem klawulanowy – 13 (13,1%), steroidy anaboliczne – 9 (9,2%), acetaminofen, estradiol – 6 (6,1%), czyli leki wspólnie stosowane na szeroką skalę, często bez możliwości monitorowania przez lekarzy. U 23,5% pacjentów czynnikiem sprawczym był więcej niż jeden lek. Ponad 50% leków miało kategorię A hepatotoksyczności wg Bjornsson. Najczęściej sprawcą uszkodzenia wątroby były leki stosowane w infekcjach - 35,6% i w chorobach układu sercowo- naczyniowego - 17,2%. U 28 (56%) osób istniało ryzyko interakcji pomiędzy lekami, z uwzględnieniem leków sprawczych, a 15 (17,9%) interakcji dotyczyło enzymów cytochromu P450 lub białek transportowych. Interesujące wyniki Doktorantka uzyskała analizując pięciolecia 2009-2013 i 2014-2018, gdzie stwierdzono wyższy udział ziół i suplementów diety, a niższy odsetek leków z grupy sercowo-

naczyniowych oraz częstsze hospitalizacje w powodu PUW w latach 2014-2018 w porównaniu z 2009-2013. Na podstawie analizy wieloczynnikowej ustalono, że wiek chorych  $\geq 55$  lat i wydłużenie okresu latencji sprzyjają uszkodzeniu typu cholestatycznego/mieszanego oraz że umiarkowany/ciężki przebieg choroby koreluje z aktywnością enzymów AST i GGTP. Kobiety w porównaniu do mężczyzn oraz chorzy  $\geq 55$  roku życia stosowali większą liczbę leków sprawczych i towarzyszących.

Na podstawie uzyskanych wyników Doktorantka formułuje 5 klarownych wniosków wynikających z prowadzonych badań:

1. Zastosowanie w praktyce klinicznej oceny uszkodzenia wątroby za pomocą podstawowych dla choroby parametrów takich jak ocena typu uszkodzenia za pomocą współczynnika R, reguła Hy'a, ustalenie stopnia ciężkości oraz ocena czynnika sprawczego pod kątem potencjalnej hepatotoksyczności i przyczynowości pozwala na ukierunkowanie diagnostyki uszkodzenia wątroby oraz prognozowanie zejścia choroby.
2. Metody oceny przyczynowości polekowego zapalenia wątroby mają ograniczone zastosowanie retrospektywne. Skale Naranjo i WHO-UMC wykazują, w ocenie wstecznej lepszą korelację z rozpoznaniem klinicznym niż metody typowe do oceny polekowych uszkodzeń: RUCAM i Maria & Victorino.
3. Starszy wiek oraz wydłużony okres latencji predysponują do uszkodzenia wątroby typu cholestatycznego i mieszanego. Badania laboratoryjne: AST i GGTP powinny być włączone do panelu diagnostycznego polekowego uszkodzenia wątroby.
4. Obserwuje się wzrost udziału ziół i suplementów diety w etiologii polekowego uszkodzenia wątroby. Ocena interakcji pomiędzy przyjmowanymi przez chorego lekami powinna być rutynowym elementem procesu leczenia.
5. Obserwowany w latach 2014-2018 w porównaniu z 2009-2013 wzrost hospitalizacji z powodu polekowego uszkodzenia wątroby w Klinice Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii w Warszawie może odzwierciedlać wzrost liczby uszkodzeń wątroby o tej etiologii lub wzmożoną czujność diagnostyczną lekarzy.

Szczególną wartość rozprawy ma zaproponowany przez Doktorantkę i przedstawiony na rycinie 2 schemat diagnostyczny polekowego uszkodzenia wątroby, który może być wykorzystywany w praktyce klinicznej lekarzy wielu specjalności.

Dyskusja napisana jest w sposób klarowny, a sposób jej prowadzenia świadczy o dojrzałości naukowej Doktorantki. Pewną nowością jest przedstawienie wiedzy w postaci tabel w sekcji „Dyskusja”.

Na uwagę zasługuje przeanalizowanie ograniczeń pracy wynikających z jej retrospektywnego charakteru, uniemożliwiający uwzględnienie parametrów istotnych z punktu widzenia poruszanego tematu, np. wpływu alkoholu, występowania zespołu metabolicznego, czy analizy lipidogramów. Ponadto Autorka słusznie zauważa, iż ograniczeniem może być mała liczebność grup użytych w poszczególnych analizach, jednak wg Recenzenta nie jest to czynnik wpływający na jakość pracy, gdyż temat ten jest rzadko poruszany w środowiskach klinicznych, jak i naukowych, a jak pokazują wyniki przedstawionych badań niezmiernie istotny. Przyłączam się do postulatu Doktorantki dotyczącego przeprowadzenia prospektywnego, wieloośrodkowego badania naukowego na temat polekowego uszkodzenia wątroby w Polsce oraz opracowania wytycznych, co pozwoliłoby na wyższą rozpoznawalność oraz zgłaszalność działań niepożądanych leków.

Piśmiennictwo składa się z 216 starannie przedstawionych pozycji, w większości anglojęzycznych.

Z obowiązku recenzenta pragnę zwrócić uwagę na drobne usterki edytorskie, które w żaden sposób nie umniejszają wartości pracy. Proponowałabym ujednoczenie podawanej w tabelach wartości p-value.

Reasumując stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Doroty Latarskiej-Smuga pt. „Przydatność wybranych metod oceny polekowego uszkodzenia wątroby w praktyce klinicznej” stanowi rzetelne badanie naukowe o dużej wartości poznawczej i ogromnym potencjale zastosowania proponowanych rozwiązań diagnostycznych w codziennej praktyce klinicznej. Doktorantka udowodniła zdolność do prowadzenia badań naukowych oraz rozwiązywania trudnych problemów naukowych i klinicznych.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. 2016 poz. 882 z późn. zm.). W związku z powyższym wnoszę do Wysokiej Rady I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Doroty Latarskiej-Smuga do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

2 wyrażeni nocent  
Dr. hab. med. Anna Moniuszko-Malinowska

dr. h.c. med. Anna Moniuszko-Malinowska  
specjalista chorób wewnętrznych  
specjalista chorób zakaźnych  
medycyna rodzinna i opiekuńcza  
2162716