

Bydgoszcz, dnia 10.04.2019r.

Recenzja Rozprawy Doktorskiej lek. Doroty Latarskiej-Smugi

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

Polekowe uszkodzenie wątroby (PUW) jest bardzo ważnym i niedocenianym problemem klinicznym. Zwykle wymaga precyzyjnego wykluczenia innych czynników w tym zakażeń, procesu autoimmunologicznego, procesu rozrostowego i wielu innych. Coraz bardziej powszechne używanie leków bez zalecenia lekarskiego, suplementów diety oraz ziołolecznictwo sprawia, że narasta problem jatrogennych uszkodzeń wątroby. Temat podjęty przez Doktorantkę jest bardzo oryginalny oraz istotny nie tylko z klinicznego punktu widzenia. Dobór tematu świadczy o umiejętności Doktorantki w planowaniu i prowadzeniu badań naukowych.

Przedstawiona do oceny rozprawa na stopień doktora liczy 159 stron tekstu, 34 tabele, 10 wykresów oraz dwie ryciny. Zawiera 216 pozycji starannie dobranej piśmiennictwa. Praca ma klasyczny, zgodny z wymogami formalnymi podział na rozdziały: Wstęp, Założenia i Cel pracy, Materiał i metody, Wyniki, Dyskusja. Dodatkowo praca zawiera Wykaz stosowanych skrótów, Streszczenie w języku polskim i angielskim, Spis tabel, Spis wykresów, Spis rycin, oraz aneks zawierający decyzję komisji bioetycznej.

Wstęp stanowi doskonale wprowadzenie do dalszych części pracy. Doktorantka w sposób zrozumiały i jednocześnie bardzo skrupulatny przedstawiła aktualny stan wiedzy dotyczącej problemu toksycznego uszkodzenia wątroby z uwzględnieniem czynników ryzyka, patomechanizmu jak również aktualnych możliwości diagnostycznych. Przedstawiła też rys historyczny, klasyfikację oraz dane epidemiologiczne. Wstęp zawiera również informacje dotyczące obrazu klinicznego, roli suplementów diety oraz ziół w toksycznym uszkodzeniu wątroby.

Celem pracy była analiza przydatności wybranych metod oceny polekowego uszkodzenia wątroby na przykładzie pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii (KChZTiH) w Warszawie latach 2009-2018. Został on sformułowany w postaci jednej hipotezy badawczej, która została przedstawiona w trzech szczegółowych punktach:

1. Porównanie przydatności wybranych metod: RUCAM, Maria & Victorino, Naranjo, WHO-UMC do obiektywizacji rozpoznania PUW w praktyce klinicznej
2. Analiza obrazu klinicznego polekowego uszkodzenia wątroby w badanej grupie z uwzględnieniem czynników takich jak:
 - a. charakterystyka wyjściowa pacjenta
 - b. typ uszkodzenia wątroby
 - c. ciężkość przebiegu choroby
 - d. czynnik etiologiczny polekowego uszkodzenia wątroby
3. Analiza etiologii polekowego uszkodzenia wątroby uwzględniająca:
 - a. rodzaj leku i grupę terapeutyczną wg ATC
 - b. obraz kliniczny uszkodzenia wątroby wywołanego przez leki będące najczęstszą przyczyną PUW w badanej grupie
 - c. porównanie zgodności pomiędzy informacją o potencjalnej hepatotoksyczności leku w charakterystyce produktu leczniczego a danymi z klasyfikacji wg Bjornsson
 - d. analizę interakcji pomiędzy lekami potencjalnie hepatotoksycznymi a innymi lekami przyjmowanymi przez pacjenta
 - e. analizę zmian i trendów w zakresie etiologii, demografii i obrazu klinicznego polekowego uszkodzenia wątroby w latach 2009-2013 i 2014-2018.

Rozdział „Materiał i metody” zawiera dokładny opis badanej grupy oraz zastosowane w pracy metody badawcze. Doktorantka precyzyjnie przedstawiła kryteria rozpoznania polekowego uszkodzenia wątroby, parametry służące do oceny stopnia polekowego uszkodzenia wątroby jak również metody stosowane w celu oceny typu uszkodzenia wątroby, i identyfikację chorych spełniających regułę Hy’a oraz porównanie skal stosowanych w ocenie przyczynowości polekowego uszkodzenia wątroby. Zarówno ilość jak różnorodność zastosowanych metod wpływa na jakość uzyskanych wyników.

W rozdziale „Wyniki” doktorantka na 40 stronach przedstawiła rezultaty przeprowadzonych badań. Zostały one zaprezentowane w 22 tabelach i na 10 wykresach. Staranne opracowanie graficzne tabel oraz rycin ułatwia analizowanie uzyskanych wyników badań.

Doktorantka wykazała, że w analizowanym przedziale czasowym polekowe uszkodzenie wątroby było przyczyną hospitalizacji 2,8% chorych, u których wykluczono etiologię wirusową patologii wątroby.

W badanej grupie uszkodzenia wątroby wywołane przez leki stanowiły 86,1% , ale tylko w 8,8 % wykazano związek ze stosowaniem leków o bezpośrednim działaniu hepatotoksycznym. W badanej grupie u 91,2 % uszkodzenie wątroby nastąpiło w mechanizmie idiosynkrazji. Istotne znaczenie ma

stosunkowa duża częstość uszkodzenia wątroby po ekspozycji na suplementy diety lub preparaty ziołowe – w badanej grupie były one przyczyną PUW w 13,6% przypadków.

Na podstawie szczegółowej analizy stosowanych leków doktorantka wykazała, że w badanej grupie najczęstszą przyczyną PUW były szeroko stosowane w praktyce klinicznej: amoksycyлина z kwasem klawulanowym (13,1%), oraz estradiol - (6,1%) i acetaminofen - (6,1%). Często są one zalecane bez nadzoru hepatologicznego, a w przypadku acetaminofenu bez nadzoru lekarskiego. W 23,5% przypadków przyczyną uszkodzenia wątroby były co najmniej dwa leki. Doktorantka wykazała ponadto, że uszkodzenia polekowe najczęściej były związane z leczeniem infekcji, (35,6%), choroby sercowo-naczyniowej (17,2%) lub stosowaniem leków przeciwzapalnych i przeciwbólowych (10,3%) Autorka zaobserwowała, że w ponad połowie (56%) zaobserwowanych interakcji lekowych dotyczyły one związku z cytochromem P450 /białek transportowych i mogły sprzyjać powstaniu PUW.

. Nieliczni pacjenci stosowali ponadto kombinacje leków, których łączenie jest przeciwwskazane. Ponad 50% leków należało do kategorii A hepatotoksyczności wg Bjornsson. W tym kontekście ocena ryzyka polekowego uszkodzenia wątroby okazała się przydatnym narzędziem w ustaleniu etiologii choroby. Podobnie jak ocena interakcji zachodzących pomiędzy lekami stosowanymi przez chorego w okresie poprzedzającym PUW.

Wśród PUW, których przyczyną były tak zwane suplementy diety, w 81,8% przypadków były to preparaty zawierające steroidy anaboliczne przyjmowane przez młodych mężczyzn (średnia wieku 30 lat) w celu przyrostu masy mięśniowej. Większość pacjentów nie potrafiła wymienić nazwy stosowanego środka paramedycznego. Doktorantka słusznie zwraca uwagę na długi, od 14 do 90 dni, okres latencji pomiędzy ekspozycją a objawami uszkodzenia wątroby oraz najczęściej umiarkowanie ciężki przebieg choroby. W badaniach wykazano, że typ uszkodzenia wątroby związany ze stosowaniem steroidów anabolicznych był niejednorodny. Doktorantka słusznie zwraca uwagę na niepokojący wzrost przypadków PUW związanych ze stosowaniem suplementów diety. W badaniach własnych wykazała, że okresie 2014-2018 udział ziół i tak zwanych suplementów diety w uszkodzeniach wątroby wzrósł z 2,8% do 23,3% w porównaniu do okresu 2009-2013.

Doktorantka podjęła także próbę scharakteryzowania obrazu klinicznego PUW. W badaniach posługiwano się metodami stosowanymi powszechnie w rutynowej praktyce klinicznej. Rokowanie ustalano przy użyciu reguły Hy'a. Dodatkowo podjęto próbę ustalenia zależności pomiędzy nasileniem objawów oraz dominującym typem uszkodzenia wątroby. W analizie wieloczynnikowej wykazano korelację pomiędzy wiekiem ≥ 55 lat a uszkodzeniem cholestatyczno/mieszanym. Ten typ uszkodzenia wątroby korelował także z dłuższym okresem latencji. Doktorantka ponadto wykazała na istnienie zależności pomiędzy aktywnością AST i GGTP a umiarkowanym lub ciężkim uszkodzeniem wątroby.

Wyniki badań lek. Dorota Latarska-Smuga przedstawiła w pięciu wnioskach, które wynikają z przeprowadzonych 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.

Doktorantka w rozdziale „Dyskusja” w sposób jasny i rzeczowy przedstawia wyniki swoich badań w porównaniu z wynikami uzyskanymi przez innych autorów. Autorka zwraca uwagę na pewne ograniczenia pracy wynikające z jej retrospektywnego charakteru, brak danych dotyczących udziału innych czynników potencjalnie uszkadzających wątrobę oraz małej grupy badanej. Stosunkowo mała liczebność grupy w mojej ocenie nie umniejsza jakości podejmowanych badań. W kontekście długości analizowanego czasu jest wykładnikiem epidemiologicznym problemu. Badania dotyczące jatrogennych uszkodzeń wątroby są podejmowane rzadko w środowiskach naukowych. W Polsce brak danych epidemiologicznych, informacje pochodzą jedynie się doniesień kazuistycznych. Wyniki uzyskane przez Doktorantkę wskazują, że problem ten jest niezwykle istotny, zwłaszcza w dobie powszechnej dostępności suplementów diety, preparatów ziołowych i paraleków. W tym kontekście słuszny i zasługujący na szczególną uwagę jest postulat Doktorantki dotyczący prowadzenia badań wielośrodkowych o charakterze prospektywnym.

Podsumowując, praca będąca przedmiotem niniejszej oceny jest wartościowa, nowatorska oraz posiada dużą wartość praktyczną. Zaproponowany przez Doktorantkę schemat diagnostyczny polekowego uszkodzenia wątroby, przedstawiony na rycinie 2, ma szczególny aspekt praktyczny i

powinien znaleźć zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej. Rozprawa doktorska została przygotowana z dużą starannością, zarówno pod względem merytorycznym, jak i edytorskim. Drobne usterki edytorskie w żaden sposób nie umniejszają wartości pracy.

Reasumując, rozprawa doktorska lek. Doroty Latarskiej-Smugi pt. „Przydatność wybranych metod oceny polekowego uszkodzenia wątroby w praktyce klinicznej” jest bardzo interesującym dobrze zrealizowanym projektem badawczym, którego wyniki mają istotną wartość naukową, poznawczą i praktyczną. Doktorantka wykazała się zdolnością do prowadzenia badań naukowych.

Z pełnym przekonaniem stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Doroty Latarskiej-Smugi 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-Smugi do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na wysoką wartość merytoryczną pracy oraz wymiar praktyczny uzyskanych wyników wnoszę do Wysokiej Rady I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o wyróżnienie pracy lek. Doroty Latarskiej-Smugi.

Z poważaniem



Anita Olczak

Dr hab. n. med. Anita Olczak
INTERNISTA
specjalista chorób zakaźnych
5125913