

Gdańsk, 05.12.2022 r.

Dr hab. n. farm. Agnieszka Zimmermann, prof. uczelni
Kierownik
Zakładu Prawa Medycznego i Farmaceutycznego
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

RECENZJA

**rozprawy doktorskiej Pani lek. Martyny Hordowicz
pt. „Kannabinoidy jako nowa klasa koanalgetyków w Polsce” napisanej pod
kierunkiem Pani dr hab. Anny Klimkiewicz w postępowaniu o nadanie stopnia doktora
prowadzonym przez Radę Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

Ocena wyboru tematu

Historia medycznego zastosowania marihuany (*Cannabis sativa*) sięga czasów starożytnych. Przekazy sprzed 4 tysięcy lat z terenów Chin i Indii wskazują na jej wykorzystanie przeciwbólowe a także przeciwbiegunkowe. Współczesne badania nad *Cannabis sativa* pozwoliły na wyodrębnienie zawartych w tej roślinie substancji biologicznie czynnych, przede wszystkim fitokannabinoidu: Δ^9 -tetrahydrokannabinolu (Δ^9 -THC), którego dokładne poznanie umożliwiło odkrycie i syntezę wielu innych pochodnych z grupy kannabinoidów. Główną substancją aktywną konopi indyjskich jest izomer *L*-trans- Δ^9 tetrahydrokannabinolu. Poza Δ^9 -THC w *Cannabis sativa* występuje jeszcze około 60 innych, słabiej działających

fitokannabinoidów.¹ Związki kannabinoidowe wykazują działanie przeciwbólowe, łagodzą sytuacje stresowe, potęgują głód i pobudzają apetyt oraz regulują motorykę przewodu pokarmowego. Kannabinoidy zastosowane po chemioterapii działają przeciwwymiotnie. Preparaty uzyskiwane na bazie konopi bywają wykorzystywane w terapii stwardnienia rozsianego, łagodząc spastyczność i drżenia niwelując nietrzymanie moczu. Pierwszy w historii lek na bazie substancji występujących w roślinie *Cannabis sativa* (CBD - kannabidiol i THC - tetrahydrokannabinol w proporcji 1:1) to Sativex, stosowany w formie aerozolu w celu łagodzenia objawów spastycznych w stwardnieniu rozsianym. Kannabinoidy mogą przynieść korzyści w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, nieswoistego zapalenia jelit, jadłowstrętu a także jaskry oraz migreny. Istnieją doniesienia wskazujące, że terapia kannabinoidami powinna być rozważana w niektórych postaciach klinicznych padaczki. Kannabinoidy mają potencjał terapeutyczny w leczeniu zaburzeń neurodegeneracyjnych, np. w chorobie Alzheimera (zmniejszenie zaburzeń behawioralnych), Parkinsona czy w stwardnieniu zanikowym bocznym.²

Biodostępność kannabinoidów jest zależna od sposobu podania THC. Przez układ oddechowy biodostępność sięga 18%, a po przyjęciu doustnym stanowi ok. 6–20%. THC jest związkiem lipofilnym, podlega szybkiej dystrybucji z krwi do tkanek. Działanie kannabinoidów jest niespecyficzne. Mają one wpływ na funkcję ośrodkowego układu nerwowego, dlatego możliwe jest wystąpienie zmian nastroju, zawrotów głowy, senności, zaburzeń snu, myślenia, obserwowane są problemy z koncentracją³. Prowadzone są intensywne badania kliniczne nad skutecznością i bezpieczeństwem preparatów zawierających kannabinoidy jednak ich stosowanie w praktyce klinicznej jest nadal kontrowersyjne. Należy podkreślić, że kannabinoidy nie powinny być stosowane jako leki pierwszego wyboru. Są zalecane przy nieskuteczności innych metod leczenia, lub kiedy

¹ M. Krajnik, Z. Żylicz, Mechanizmy działania przeciwbólowego opioidów, Polska Medycyna Paliatywna, 2003, 2, 123-131.

² A. Formela, M. Stachowicz, P. Szefer, Właściwości i perspektywa zastosowania kannabinoidów jako substancji leczniczych – szanse i zagrożenia, Bromia olbia i Chemia Toksykologiczna, 2017, 2, 184-189.

³ J. Worof, J. Dobrogowski, Miejsce kannabinoidów w leczeniu bólu, Medycyna Paliatywna w Praktyce, 2017, 11, 3, 96-101.

stosowane leczenie jest obarczone występowaniem działań niepożądanych, których nasilenie nie ulega zmniejszeniu pod wpływem leczenia korygującego.⁴ Wykazywane przez THC działanie przeciwbólowe średniej mocy nadaje mu status koanalgetyku, który uzupełnia leczenie przeciwbólowe.

Skuteczność kannabinoidów wykazano w leczeniu bólu u chorych na nowotwory i w bólu neuropatycznym. Należy zwrócić uwagę, że w Polsce pacjenci mają prawo do leczenia bólu. Prawo pacjenta do leczenia bólu powinno być realizowane na każdym etapie terapii i diagnostyki. Jego respektowania należy oczekiwać zarówno korzystając ze świadczeń refundowanych, jak i pełnopłatnych, w placówkach będących podmiotami leczniczymi oraz w prywatnych gabinetach, ponieważ zgodnie z legalną definicją pacjentem (osobą uprawnioną do leczenia bólu) jest „osoba zwracającą się o udzielenie świadczeń zdrowotnych lub korzystającą ze świadczeń zdrowotnych udzielanych przez podmiot udzielający świadczeń zdrowotnych lub osobę wykonującą zawód medyczny” (art. 3 pkt 4 ustawy z dnia 6 listopada 2008 roku o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta). Prawo do leczenia bólu posiada każdy pacjent bez względu na źródło pochodzenia bólu czy wiek.⁵

Badania przedstawione w cyklu składającym się na recenzowaną rozprawę doktorską opisują postawy oraz opinie lekarzy dotyczące użyteczności klinicznej kannabinoidów, profilu ich bezpieczeństwa, a także potrzeb edukacyjnych w środowisku lekarskim. Zawierają także cenne sugestie dotyczące możliwych rozwiązań systemowych. Przedstawiony do recenzji projekt niewątpliwie stanowi uzupełnienie dotychczasowej wiedzy z zakresu praktyki stosowania kannabinoidów w Polsce. Podjęta przez Doktorantkę tematyka jest ważna z punktu widzenia poznawczego i praktycznego. Doktorantka w swoim projekcie badawczym zajęła się problemami pragmatycznymi które dostarczają nam wiedzę niezbędną do konkretnego działania i z tego powodu uzyskane wyniki mają walor społeczny.

⁴ R.J. Schrot, J.R. Hubbard, Cannabinoid⁹: Medical implications, *Annals of Medicine*, 2016; 48, 3, 128-141.

⁵ A. Zimmermann, W. Mędrzycka-Dąbrowska, M. Zagłoba, Prawo pacjenta do leczenia bólu, *Palliative Medicine in Practice* 2018, 12, 1, 21-29.

Ocena merytoryczna

Doktorantka przedstawiła rozprawę doktorską w formie broszury stanowiącej kompilację 3 anglojęzycznych artykułów opublikowanych w: Drug and Alcohol Dependence (Elsevier), Journal of Clinical Medicine (MDPI) w roku 2021.

Cele projektu badawczego skupiły się na ocenie postaw i opinii lekarzy względem rozwiązań systemowych związanych z legalizacją marihuany stosowanej w celach leczniczych, ocenie postaw i opinii lekarzy dotyczących klinicznych aspektów stosowania konopi w medycynie, ocenie potrzeb lekarzy w zakresie edukacji oraz preferencji dotyczących rozwiązań systemowych dotyczących medycznego stosowania kannabinoidów.

W projekcie zastosowano metodę przeglądu piśmiennictwa oraz metodę badania sondażowego w którym użyto autorską ankietę dystrybuowaną on line. Kwestionariusz użyty w badaniu składał się z metryczki oraz 4 sekcji tematycznych. Zawierał 57 pytań zamkniętych i otwartych dotyczących m. in.: opinii dotyczących dostępności leków kannabinoidowych, praktyki klinicznej, chęci i ewentualnych motywów dokończania z zakresu stosowania kannabinoidów, osobistych doświadczeń w rekreacyjnym stosowaniu kannabinoidów i innych substancji psychoaktywnych. Przeprowadzone badanie miało charakter dobrowolny i anonimowy. Uczestnikami badania sondażowego było 173 lekarzy z 15 województw, zrekrutowanych podczas kursu medycyny paliatywnej organizowanego przez Fundację Hospicjum Onkologiczne im. Św. Krzysztofa w Warszawie, a także za pośrednictwem okręgowych izb lekarskich, branżowych portali newsletterów dla lekarzy oraz grup w social mediach, zrzeszających wyłącznie przedstawicieli zawodów medycznych. Badanie prowadzono od czerwca do października 2020 roku. Najliczniejszą grupę wiekową (43,9%; n = 76) stanowiły osoby w wieku 30-39 lat. Nie zastosowano kryteriów wyłączenia.

We wstępie omówiono historię konopi w medycynie, współczesne zastosowania marihuany, legalizację jej medycznego użycia w Europie i w Polsce i rolę kannabinoidów w leczeniu bólu. Opisano także zjawisko „opiodofobii”, „morfino-fobii” i „kannabinoidofobii”. Wstęp, chociaż dość krótki, zaświadcza o znajomości tematyki i wystarczającej wiedzy Doktorantki na temat eksplorowanego pola badawczego.

Pierwsza praca z cyklu: *Knowledge attitudes and prescribing patterns of cannabis and cannabinoid-containing medicines among European healthcare workers: a systematic literature review* ma charakter przeglądowy i omawia dane pochodzące z 10 projektów badawczych przeprowadzonych w wybranych krajach Europy (Białorusi, Federacji Rosyjskiej, Hiszpanii, Irlandii Norwegii, Polsce i Serbii). Analiza objęła badania przeprowadzone wśród lekarzy, studentów pielęgniarstwa, studentów farmacji, studentów medycyny i studentów różnych kierunków medycznych, których wyniki opublikowano w latach 2017-2020. Ten etap projektu składającego się na rozprawę doktorską dokonuje zatem oceny opinii i postaw studentów studiów medycznych oraz lekarzy na temat medycznego zastosowania kannabinoidów. Przeglądu dokonano w oparciu o opublikowane badania ankietowe lub ustrukturyzowane wywiady, które odnaleziono w bazach: EMBASE, PubMed/Medline, i Google Scholar. W pracy dokonano przeglądu literatury, który odnosi się bardzo szeroko do postaw i opinii względem stosowania kannabinoidów nie tylko lekarzy ale i studentów, w tym studentów pielęgniarstwa i farmacji dlatego też wydaje się, że postawione przez Doktorantkę cele rozprawy doktorskiej niestety nie są w pełni powiązane z tą pracą. Należy także zwrócić uwagę, że w części przekazanego do recenzji opracowania, opisującej zastosowaną metodykę tylko pobieżnie wskazano na to że „omówiono również dane pochodzące z badań przeprowadzonych w innych krajach Europy” bez dokładniejszego opisu zastosowanej metody przeglądu piśmiennictwa. Tymczasem praca ta stanowi ważny punkt wyjścia, do dalszych eksploracyjnych etapów projektu.

Druga praca z cyklu „To treat or not to treat? Polish physicians' opinions about the clinical aspects of cannabinoids - an online survey” oparta była na badaniu sondażowym wykorzystującym autorską ankietę do poznania opinii i postaw lekarzy na temat stosowania kannabinoidów. Większość spośród 173 uczestników (91,3%; n 158) zadeklarowała, że nie ma doświadczenia klinicznego w zakresie stosowania kannabinoidów pomimo, iż wykazano, że wielu pacjentów aktywnie prosi respondentów o taką farmakoterapię. Należy jednak zwrócić uwagę, że w grupie badanej najliczniejsza była grupa lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej i internistów. Badani najczęściej w rodowód kazań do stosowania kannabinoidów wymieniali ból, zwłaszcza przewlekły ból nowotworowy (n 128), przewlekły ból nienowotworowy i ból neuropatyczny (odpowiednio 77 i 60 uczestników). Ocena

subiektywna respondentów dotycząca profilu bezpieczeństwa kannabinoidów wskazała, że wedle ich rozeznania poziom bezpieczeństwa jest zbliżony do tego, którym charakteryzuje się tramadol i buprenorfina. Uczestnicy jako najczęstsze działania niepożądane kannabinoidów wskazywali objawy psychotyczne i pogorszenie stanu psychicznego (odpowiednio 92% i 91,9% uczestników). Krótkotrwałe niekorzystne skutki działania THC, takie jak euforia, upośledzenie motoryczną zawroty głowy wybrało odpowiednio 85,5%, 89%, 84,4% i 82,7% respondentów. W części badania analizującej postawy wobec legalizacji medycznego zastosowania konopi niewłóknistych wykazano, że badani zadeklarowali silną chęć ich stosowania do samoleczenia lub leczenia członków rodziny. Używanie „rekreacyjne” marihuany do celów osobistych oraz wiek były czynnikami, które statystycznie istotnie wpływały na postawy wobec legalizacji, używania i zwiększania asortymentu dopuszczonych do obrotu produktów zawierających kannabinoidy. Według mnie ta zależność, wykazana przez Doktorantkę, jest niezwykle ważna dla oceny rozprawy doktorskiej.

Trzecia praca z cyklu: „Polish physicians’ perspectives on medical cannabis policy and educational needs: results of an online survey” stanowiła badanie sondażowe wykorzystujące autorską ankietę dystrybuowaną on line, tę samą która została opisana w pracy nr 2. Zestawienie tabelaryczne wskazujące na uczestników odmiennie wykazuje udział ginekologów (5), chirurgów (6), pediatrów (7) co rodzi pytania o przyczynę wyróżnienia tych trzech specjalności (z podgrupy „inne”) w tej właśnie pracy. W tabeli dwukrotnie wymieniono hematologów. W oryginalnym abstrakcie tej pracy wykazano, że badanie obejmowało 57 uczestników, co stanowi zapewne błąd. Przeprowadzone badanie pozwoliło ustalić, że ponad połowa uczestników badania nie kształciła się w zakresie zastosowania kannabinoidów ($n=104$; 60,1%). Najczęściej respondenci biernie uczestniczyli w wykładzie o kannabinoidach podczas konferencji poświęconej innemu zagadnieniu medycznemu ($n=49$). Analizowano czynniki wpływające na potrzebę poszerzenia wiedzy lekarzy z tego zakresu, z których chęć bycia przygotowanym na udzielenie odpowiedzi na pytania pacjenta była najsilniejszym. To bardzo cenna wskazówka praktyczna, wskazująca na jakie motywy należy zwrócić uwagę w planowaniu aktywności edukacyjnej. Na tym etapie prac wykazano także potrzebę stworzenia wytycznych klinicznych dla terapii opartych na zastosowaniu

kannabinoidów. To sugestia do towarzystw naukowych, które mają odpowiedni autorytet dla stworzenia takich dokumentów

Doktorantka wykazała, że badani nie mają doświadczeń z prowadzeniem farmakoterapii z zastosowaniem kannabinoidów i dodatkowo nie mogą korzystać ze standardów wyznaczających zasady prowadzenia tej farmakoterapii.

Prace składające się na rozprawę doktorską były poddane wcześniejszej ocenie przez redakcje czasopism i niezależnych recenzentów co zaświadcza, że Doktorantka posiada niezbędne umiejętności do formułowania wniosków oraz posługiwania się piśmiennictwem naukowym.

Ocena formalno – redakcyjna

Do recenzji przedstawiono rozprawę obejmującą 107 stron ze streszczeniem projektu w języku polskim i angielskim, wstępem, opisem założeń i celów pracy, podsumowaniem i zestawieniem wniosków i piśmiennictwa. Dołączono kopie prac składających się na cykl publikacji wraz z oświadczeniami wszystkich współautorów o ich wkładzie twórczym w powstanie prac. Załączono także wzór ankiety, stanowiącej autorskie narzędzie badawcze.

Doktorantka miała wiodący udział w stworzeniu prac składających się na rozprawę doktorską, wynoszący 90% i 85% oraz 85%. W każdej z nich jest pierwszym autorem i autorem korespondencyjnym. Recenzencka analiza oświadczeń poszczególnych współautorów wskazuje, że Doktorantka miała realny udział w prowadzonych pracach. Zdziwienie budzić może, że za wkład twórczy niektórzy z autorów uważają „pozyskanie środków niezbędnych do przeprowadzenia badania” czy „pozyskanie zasobów niezbędnych do wykonania badania” (str. 92 96, 97, 100). Nie jest to uwaga tylko do Doktorantki, ale ogólniej - do sposobu tworzenia oświadczeń kontrybucyjnych na potrzeby postępowania o awans naukowy. Artykuły opublikowano w czasopismach recenzowanych, indeksowanych przez Journal Citation Reports, co potwierdza ich odpowiedni poziom naukowy.

W przedstawionej do recenzji broszurze używany jest termin „marihuana medyczna”, który nie występuje w języku prawnym. Ustawodawca posługuje się wyłącznie pojęciami: „konopie” „konopie włókniste” lub „ziele konopi innych niż włókniste”. Dlatego też

właściwym w opracowaniu naukowym jest używanie powyższych pojęć lub też bardziej precyzyjnych z punktu widzenia celu wykorzystania, np.: „medyczne zastosowanie marihuany” lub „marihuana stosowana w celach terapeutycznych”.

Uwagi i sugestie

Podczas recenzji przedstawionej dysertacji nasunęły się pewne uwagi i sugestie. Analizując ankietę zauważyłam w niej tzw. literówki i nieścisłości (np. czasami pisownia „kanabinoidy”, czasami „kannabinoidy”). Niektóre z pytań, np. „Czy uważa Pani/Pan, że marihuana/haszysz jest szkodliwa dla zdrowia człowieka?” z możliwością udzielenia tylko dwóch skrajnych odpowiedzi „tak/nie” budzą zastrzeżenia. Jako recenzentka zastanawiam się nad sposobami walidacji użytego narzędzia. Czy kwestionariusz był analizowany pod kątem trafności, dokładności? Dlaczego pojawia się pytanie metryczkowe odnoszące się do wykonywania „innego zawodu”, jeśli nie przewidziano udziału innych osób niż te wykonujące zawód lekarza?

Należy wskazać, że grupa badana jest dość nieliczna (173 osoby). W jaki sposób ustalono minimalną (wymaganą) liczbę osób w próbie i czy została ona osiągnięta? Dlaczego nie zadbano, by przedziały wiekowe badanych były różnorodne (w badaniu z zastosowaniem ankiety on line przeważała grupa osób w wieku 30-39 lat).

Niezrozumiałe jest dla mnie stwierdzenie: „...konopie stanowią surowiec farmaceutyczny, który staje się lekiem wskutek samego aktu wydania go w aptecę” (str. 9 opracowania).

Tytuł pracy nie odzwierciedla w pełni realizowanych celów pracy. Lektura prac Doktorantki wskazuje na badanie postaw, opinii i potrzeb edukacyjnych lekarzy w zakresie farmakoterapii z użyciem kannabinoidów i wydaje się, że ten obszar powinien stanowić trzon tematyczny.



Podsumowanie

Przedstawiona do recenzji praca stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Przedstawiona rozprawa doktorska Pani Martyny Hordowicz wskazuje, że Doktorantka posiada odpowiednią wiedzę teoretyczną oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia projektów naukowych. Zawarty w rozprawie cykl publikacji jest spójny tematycznie, uzupełnia bieżący stan wiedzy i przyczynia się do lepszego poznania czynników wpływających na stosowanie kannabinoidów w praktyce klinicznej.

Praca spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim, w pełni odpowiada warunkom określonym w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 o szkolnictwie wyższym i nauce. W związku z powyższym wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Pani lek. Martyny Hordowicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego

dr hab. Agnieszka Zimmermann prof. uczelni

GDANSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
Wydział Nauk o Zdrowiu
Katedra Medycyny Społecznej
Zakład Prawa Medycznego i Farmaceutycznego
80-210 Gdańsk, ul. Tynińska 15
Tel. 58 349 14 41, 58 349 14 47