



RECENZJA

Przedmiotem rozprawy doktorskiej lek. med. Martyny Hordowicz, zatytułowanej „Kannabinoidy jako nowa klasa koanalgetyków w Polsce”, która powstała pod opieką p. dr hab. n. med. Anny Klimkiewicz z Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, była ocena postaw polskich lekarzy wobec stosowania kannabinoidów w praktyce klinicznej. Można zatem uznać, że tytuł nie odzwierciedla tematyki przeprowadzonych badań. Kwestia będąca przedmiotem ocenianej rozprawy jest powszechnie uznawana za kontrowersyjną z uwagi na przynależność kannabinoidów do grupy substancji psychoaktywnych, choć od 2017 r. tzw. medyczna marihuana (aeroszol zawierający kannabidiol i delta-9-tetrahydrokannabinol) została dopuszczona do obrotu w Polsce i może być przepisywana na recepty przez każdego lekarza. Niemniej jednak jedynym zarejestrowanym w naszym kraju wskazaniem do jej stosowania jest „łagodzenie umiarkowanych lub ciężkich objawów spastyczności u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, z brakiem odpowiedzi na inne leki”. Z drugiej strony, kannabinoidy zostały uwzględnione przez ekspertów WHO w drabinie analgetycznej jako adiuwanty w terapii bólu w chorobach nowotworowych.

Obok wyżej opisanych, zaaprobowanych wskazań do stosowania kannabinoidów, dane z badań klinicznych wskazują na możliwość ich użycia w terapii nudności i wymiotów po chemioterapii. Inne, opisywane i obecne w przestrzeni publicznej wskazania, nie posiadają dotychczas oparcia w dowodach naukowych z randomizowanych badań klinicznych. Na przeszkodzie stoją przede wszystkim skutki uboczne stosowania kannabinoidów, w tym przede wszystkim zaburzenia psychiczne indukowane u niektórych pacjentów przez te substancje. Przykładem takich komplikacji może być przypadek rimonabantu- antagonisty receptora CB1, który został wycofany z obrotu w 2008 r. mimo wykazanego działania anorektycznego, korzystnego w terapii cukrzycy typu II i dyslipidemii. Rozważając tę problematykę nie można nie uwzględnić intensywnych oddziaływań na opinię publiczną i lekarzy ze strony producentów preparatów zawierających kannabinoidy oraz badaczy zaangażowanych w próby kliniczne z użyciem tych środków, którzy opisują znacznie szersze spektrum potencjalnych wskazań do stosowania medycznej marihuany. Pojawiła się w ślad za tym presja ze strony niektórych pacjentów, którzy oczekują od lekarzy przepisywania tych preparatów poza oficjalnymi wskazaniami. Sytuację komplikuje fakt, że nieliczne są stanowiska ekspertów i towarzystw naukowych dotyczące użycia kannabinoidów. Należą do nich np. wyżej wzmiankowana drabina analgetyczna WHO czy rekomendacja Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Polskiego Towarzystwa Znieczulenia Regionalnego i Leczenia Bólu, Polskiego Towarzystwa Badania Bólu oraz Konsultanta Krajowego w dziedzinie anestezjologii i intensywnej terapii, dotycząca postępowania w bólu pooperacyjnym z 2018 r.

W sumie sprawia to, że wielu lekarzom trudno zająć merytoryczne stanowisko wobec opcji stosowania medycznej marihuany w praktyce klinicznej. W kontekście przedstawionych zjawisk tematyka podjętych przez doktorantkę badań okazuje się interesująca i ważka.

Przedstawiona do oceny rozprawa na stopień doktora nauk medycznych składa się z ośmiu rozdziałów i liczy 107 stron. Praca została oparta o zbiór trzech stanowiących spójny cykl wieloautorskich publikacji (1 przeglądowej i 2 oryginalnych), w których doktorantka jest pierwszą autorką. Artykuły ukazały się w latach 2021-2022 w wartościowych periodykach zamieszczonych w JCR: Drug Alcohol Dependence (wartość wskaźnika cytowań- 6,1; IF- 4,852; Q1; 100 pkt) oraz Journal of Clinical Medicine (wartość wskaźnika cytowań 4,4; IF- 4,964; Q1; 140 pkt). Doktorantka uzyskała z publikacji sumaryczny IF- 14,78, wartość wskaźnika cytowań- 16,6 oraz łączną punktację MNiSW- 380. Wartości te można uznać za ponadprzeciętne. W obu publikacjach oryginalnych udział doktorantki został zgodnie oceniony przez współautorów na poziomie 85% (J Clin Med. 2021 i 2022), natomiast w publikacji przeglądowej (Drug Alcohol Depend) na 90%.

Konstrukcja pracy jest typowa dla rozpraw doktorskich bazujących na wynikach badań już opublikowanych. Słowa kluczowe znalazły się na odrębnej stronie otwierającej rozprawę. Po spisie treści znajduje się wykaz skrótów w formie ułożonej w porządku alfabetycznym listy wszystkich skrótów użytych w pracy. Ułatwia to lekturę. W następujących po tej sekcji rozbudowanych streszczeniach w języku polskimi angielskim autorka zawarła najważniejsze przesłanki podjęcia badań, opis metodologii, uzyskane rezultaty oraz skróconą dyskusję i wnioski. Już w tej części pojawił się problem edytorski, polegający na niewłaściwym łamaniu wierszy tekstu. Przewija się on przez pozostałą część rozprawy i utrudnia płynną lekturę, ponieważ w niektórych, mocno rozstrzelonych wersach, znajdują się pojedyncze wyrazy.

We Wstępie, liczącym 6 stron, doktorantka ze znanstwem omówiła historyczny kontekst stosowania konopi w medycynie, współczesne zastosowania medycznej marihuany, zagadnienia prawne wiążące się z jej używaniem, rolę kannabinoidów w leczeniu bólu, a także dość szeroko skomentowała zjawisko oporu (fobii) wobec substancji analgetycznych, w tym kannabinoidów.

Założenia pracy zostały przekonująco i klarownie opisane w kolejnym, dość rozbudowanym rozdziale. Zamiast zwyczajowo formułowanych hipotez badawczych doktorantka przedstawiła pytania badawcze, co uargumentowała faktem korzystania z kwestionariuszy własnej konstrukcji i zamiarem uniknięcia wpływu na obiektywizm badania. Budzi to moje uznanie. Pytania badawcze zostały sformułowane jasno i rzeczowo. Równolegle w tej części autorka przedstawiła komentarz i uzasadnienie dla przyjętych założeń badawczych, co należy uznać za wartościowe rozwiązanie.

W następnym rozdziale, liczącym 5 stron, doktorantka dokonała podsumowania i omówiła rezultaty badań będących podstawą przedstawionego cyklu publikacji. W przypadku rozprawy doktorskiej realizowanej w formie spójnego tematycznie cyklu publikacji, rolę wstępu pełni artykuł "Knowledge, attitudes, and prescribing patterns of cannabis and cannabinoid-containing medicines among European healthcare workers: a systematic literature review." autorów: Hordowicz M, Klimkiewicz A, Jarosz J, Wysocka M, Jastrzębska M. (Drug Alcohol Depend. 2021; 221: 108652). Ma on charakter poglądowy i stanowi dobry punkt wyjścia dla podjętych pytań badawczych. W obszernym przeglądzie narracyjnym uwzględniono

10 publikacji zawierających wyniki badań z użyciem kwestionariuszy wśród pracowników opieki zdrowotnej w różnych krajach. Za szczególnie ważne uważam wskazanie, że w większości z nich przeważali zwolennicy stosowania w praktyce klinicznej medycznej marihuany i leków opartych na kannabinoidach. Z drugiej strony respondenci sygnalizowali potrzebę dodatkowych szkoleń dotyczących medycznych zastosowań kannabinoidów, brak wiedzy na temat aspektów prawnych używania tych substancji nie tylko wśród lekarzy, ale także wśród studentów kierunków medycznych.

Wyniki pierwszej publikacji badawczej pt. "Polish Physicians' Perspectives on Medical Cannabis Policy and Educational Needs: Results of An Online Survey" zespołu: Hordowicz M, Jarosz J, Czaplińska M, Leonhard A, Klimkiewicz A. (*J Clin Med*. 2021; 10 (19): 4545) wskazują, że ponad połowa respondentów-lekarzy nigdy nie zostało przeszkolonych w zakresie stosowania medycznej marihuany, a ponad 70% zadeklarowało, że ich wiedza jest niewystarczająca, aby wykonywać profesjonalne porady w tym zakresie. Ponad 90% uczestników zadeklarowało wolę służenia pacjentom pomocą w stosowaniu kannabinoidów oraz potrzebę opracowania przejrzystych rekomendacji dotyczących używania kannabinoidów w praktyce klinicznej. Ponad 70% respondentów wyraziło przekonanie, że środki zawierające kannabinoidy powinny zostać objęte refundacją. W podsumowaniu stwierdzono, że poziom przygotowania polskich lekarzy do wykorzystywania medycznej marihuany jest niewystarczający i korzystne byłoby wdrożenie ukierunkowanych interwencji edukacyjnych.

Natomiast w drugiej publikacji badawczej pt. "To Treat or Not to Treat? Polish Physicians' Opinions about the Clinical Aspects of Cannabinoids—An Online Survey" zespołu: Hordowicz MJ, Jarosz J, Klimkiewicz A, Czaplińska M, Leonhard A, Wysocka M. (*J. Clin. Med*. 2022; 11 (1): 236) wykazano, że 60% uczestniczących w nim respondentów-lekarzy nigdy nie stosowała kannabinoidów, ani nie została przeszkolona w zakresie ich używania, tylko 8% z nich wystawiła receptę na medyczną marihuane, choć połowa z wszystkich badanych zadeklarowała, że zna pacjentów, u których istnieją potencjalne wskazania do jej stosowania. Ponad połowa z badanych przyznała, że w ciągu poprzedzających 6 miesięcy spotkała co najmniej jednego pacjenta aktywnie poszukującego terapii medyczną marihuaną. Za najważniejsze wskazania do stosowania tej substancji uznano terapię bólu związanego i niezwiązanego z chorobą nowotworową, a także bólu neuropatycznego. Mniej często wskazywano łagodzenie objawów ubocznych terapii przeciwnowotworowej oraz kacheksji. Uczestnicy badania oceniali profil bezpieczeństwa medycznej marihuany jako podobny do leków opioidowych, NLPZ czy benzodiazepin, jednak uznawali ją za bardziej bezpieczną. Interpretując wyniki wskazano na potrzebę opracowania klarownych rekomendacji terapeutycznych, a także szkoleń lekarzy w zakresie adekwatnej terapii bólu oraz ryzyka związanego z używaniem medycznej marihuany w celach rekreacyjnych.

W kolejnym rozdziale, autorka zamieściła kopie prac, będących podstawą rozprawy na stopień doktora nauk medycznych. Po nim doktorantka raz jeszcze przytoczyła treści umieszczone we wcześniejszych rozdziałach, co uważam za niepotrzebne duplikowanie tekstu. Niemniej jednak przedstawione w cyklu trzech publikacji wyniki należy uznać za pionierskie w naszym kraju, interesujące i istotne, również z punktu widzenia zdrowia publicznego. Poszerzają wiedzę na temat poziomu wiedzy i poglądów polskich lekarzy wobec wprowadzenia kannabinoidów do terapii. Wskazują na powszechne w tej grupie zawodowej poczucie

niewystarczających kompetencji i zarazem potrzebę szerokiej edukacji polskich lekarzy w zakresie stosunkowo nowego zjawiska, jakim jest możliwość stosowania medycznej marihuany w niektórych sytuacjach klinicznych, np. jako koanalgetyku w medycynie paliatywnej.

Dyskusja wyników w każdym z ocenianych artykułów jest dość obszerna, świadczy o kompetencjach badawczych i interpretacyjnych doktorantki. Komentarze do poszczególnych wyników napisane są jasno, nie budzą wątpliwości. Natomiast zabrakło odniesienia się do potencjalnych ograniczeń przeprowadzonych badań. Na podstawie przytoczonych wyników doktorantka przedstawiła cztery wnioski, które sformułowane zostały jednoznacznie i rzeczowo, w sposób korespondujący z pytaniami postawionymi w celach pracy.

W kolejnej części pracy (str. 80-86) autorka umieściła treść ankiety opracowanej dla celów badań. Na str. 87 znalazła się Opinia Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym z 3 lutego 2020 r., dotycząca zgłoszonego projektu badawczego nie będącego eksperymentem medycznym. Natomiast w następnej części, na str. 88-100, zawarte są oświadczenia współautorów prac zgłoszonych jako cykl publikacji. Kolejny rozdział stanowi piśmiennictwo, liczące 88 pozycji, z których - co warto zaznaczyć - tylko 9 pochodzi sprzed 2012 r. Należy dodać, że doktorantka dokonała adekwatnego wyboru i wykorzystała najbardziej istotne dla omawianej tematyki publikacje i dokumenty.

Badania będące przedmiotem rozprawy doktorskiej dotyczą aktualnego i ważnego zjawiska w medycynie, zostały przeprowadzone w oparciu o poprawny metodologicznie warsztat badawczy. Trzeba podkreślić i docenić to, że badania zostały wykonane w okresie pandemii COVID-19, co stanowiło obiektywną przeszkodę organizacyjną. Doktorantka w publikacjach stanowiących podstawę rozprawy zaprezentowała dobre przygotowanie merytoryczne oraz umiejętność krytycznej analizy danych naukowych. Przedstawiony do oceny cykl publikacji należy uznać za spójny i ogniskujący się wokół jednego tematu, tj. zagadnienia potrzeb edukacyjnych i poglądów polskich lekarzy w zakresie wykorzystania medycznej marihuany w praktyce. Treść rozprawy wskazuje ponadto na umiejętność interpretacji uzyskanych rezultatów i poprawnego wnioskowania, co świadczy o dobrym przygotowaniu naukowym lek. med. Martyny Hordowicz. Nie można pominąć faktu, że wszystkie trzy artykuły, będące podstawą rozprawy, opublikowane zostały w renomowanych czasopismach naukowych, z wysokim wskaźnikiem oddziaływania (iF) - powyżej 4. Wskazane w recenzji mankamenty nie wpływają na wysoką ocenę jakości pracy.

W mojej opinii rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668), dlatego w oparciu o przedłożoną pracę pt. „Kannabinoidy jako nowa klasa koanalgetyków w Polsce” zwracam się do Wysockiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. med. Martyny Hordowicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.