

Prof. ucz. dr hab. n. med. Agnieszka Kamińska
Kierownik Katedry Okulistyki
Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego
w Warszawie

Warszawa, 27.01.2025 r.

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lek. Anety Królak-Ulińskiej pt. *„Antybiotykooporność: wieloaspektowe podejście do globalnego wyzwania współczesnej medycyny”*.

Promotor: Dr hab. n. med. prof. WUM Anna Staniszevska

Promotor pomocniczy: Dr n. farm. Piotr Merks

Oporność na antybiotyki (antybiotykooporność) została uznana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) jako jedno z dziesięciu największych zagrożeń dla globalnego zdrowia publicznego. WHO szacuje, że w 2019 r. antybiotykooporność była bezpośrednio odpowiedzialna za 1,27 miliona zgonów na świecie. Antybiotykooporność polega na braku bądź ograniczonym działaniu na bakterie leku, który zwykle zabija je lub hamuje ich wzrost. Mechanizm ten pojawia się wówczas, gdy drobnoustroje wykazują zdolność do przetrwania w obecności substancji mających na celu zahamowanie ich rozwoju. Główne czynniki rozwoju antybiotykooporności to nadmierne lub niepotrzebne stosowanie antybiotyków, nieprzestrzeganie zaleceń lekarza dotyczących dawkowania leków, przerywanie antybiotykoterapii po ustąpieniu objawów infekcji, nadużywanie antybiotyków podczas produkcji żywności oraz nieprzestrzeganie zasad higieny. Antybiotykooporność jest problemem globalnym, przy czym najbardziej dotknięte są kraje o niskich i średnich dochodach.

Pojawienie się i rozprzestrzenianie się patogenów opornych na leki zagraża zdolności do leczenia powszechnych zakażeń i wykonywania ratujących życie procedur. Nowe szczepy bakterii, na które nie działają dotychczas znane i stosowane w medycynie antybiotyki, mogą stać się zagrożeniem dla zdrowia publicznego. Rozwój antybiotykooporności wpływa na utrudnienie realizacji istotnych procedur medycznych i realizacji świadczeń opieki zdrowotnej, w tym takich jak przeszczepy organów, chemioterapia, oraz intensywna opieka medyczna. W celu ograniczenia zjawiska nabywania odporności przez bakterie na antybiotyki, w wielu

krajach wdrożono polityki zdrowia publicznego mające na celu racjonalizację gospodarki antybiotykami oraz budowę świadomości różnych grup społecznych na temat zasad użycia antybiotyków. W Polsce w ramach Narodowego Programu Zdrowia realizowany jest Narodowy Program Ochrony Antybiotyków, którego głównym celem jest poprawa bezpieczeństwa pacjentów narażonych w coraz większym stopniu na zakażenia wieloantybiotykoopornymi bakteriami a także na trudne w leczeniu pozaszpitalne inwazyjne zakażenia bakteryjne.

Biorąc pod uwagę rosnące globalne obawy dotyczące narastającego zjawiska antybiotykooporności oraz kliniczne implikacje nabywania przez bakterie odporności na antybiotyki i występowania tzw. „superbakterii”, badania nad antybiotykoopornością mogą dostarczyć istotnych danych naukowych dotyczących polityk zdrowia publicznego niezbędnych do ograniczenia skali antybiotykooporności w Polsce i zagrożeń dla pacjentów wynikających z tego zjawiska. Podjęta przez lek. Anetę Królak-Ulińską tematyka rozprawy doktorskiej dotyczy ważnego problemu medycznego, który stanowi istotne wyzwanie zarówno dla medycyny klinicznej jak również dla zdrowia publicznego.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska ma charakter spójnego tematycznie cyklu trzech publikacji naukowych (dwóch prac oryginalnych i jednej pracy poglądowej) i obejmuje następujące pozycje:

1) **Królak-Ulińska A**, Merks P, Sierzputowska B, Sierzputowski T, Zaychenko G. Problems of antibiotic resistance in sepsis in intensive care units: A review of current research. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*. 2025. [praca przyjęta do druku]

2) **Królak-Ulińska A**, Merks P, Religioni U, Chelstowska B, Drab A, Wdowiak K, Plagens-Rotman K, Doniec Z, Staniszevska A. Opinions of Medical Staff Regarding Antibiotic Resistance. *Antibiotics (Basel)*. 2024;13(6):493. doi: 10.3390/antibiotics13060493.

3) **Królak-Ulińska A**, Dobrovanov O. Protected beta-lactam prescription for patients with septic shock. *Azerbaijan Pharmaceutical and Pharmacotherapy Journal*. 2023;23(1):76-85. doi: 10.58495/PDET6827.

We wszystkich publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem. We wszystkich trzech publikacjach Doktorantka jest wiodącym autorem, a indywidualny wkład Doktorantki w powstanie każdej z publikacji został szczegółowo określony w oświadczeniach współautorów, stanowiących załącznik do rozprawy doktorskiej. Łączny punktacja Impact Factor cyklu publikacji stanowiących rozprawę doktorską wynosi 4,1 oraz 110 MNiSW.

Zasadnicza część pracy podzielona jest na następujące rozdziały: wykaz prac wchodzących w skład rozprawy doktorskiej, wykaz dorobku naukowego w latach 2018-2024,

streszczenie, omówienie publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej, kopie publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej, wykaz piśmiennictwa, zgoda komisji bioetycznej oraz oświadczenia współautorów. Układ rozprawy doktorskiej mógłby być bardziej przejrzysty i uzupełniony o krótki wstęp, cel główny rozprawy doktorskiej oraz wnioski. Powyższe zmiany pozwoliłyby na bardziej kompleksowe przedstawienie omawianego zagadnienia, celu rozprawy doktorskiej oraz jej głównych wniosków.

Rozprawa doktorska została przedstawiona w dwóch wersjach językowych – polskiej i angielskiej. Język zastosowany w treści rozprawy doktorskiej uznaję za poprawny.

Temat rozprawy doktorskiej został prawidłowo sformułowany i odpowiada treści rozprawy doktorskiej.

W przedstawionej do oceny rozprawie doktorskiej brak jest rozdziału „wstęp” oraz „cel pracy”. Brak jest możliwości oceny celu rozprawy doktorskiej oraz analizowanych celów szczegółowych i hipotez badawczych. Natomiast, cele poszczególnych artykułów zostały poprawnie sformułowane.

Merytoryczne informacje na temat rozprawy doktorskiej przedstawione natomiast zostały w rozdziale „Omówienie publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej”.

Pierwsza publikacja stanowiąca rozprawę doktorską „*Problems of antibiotic resistance in sepsis in intensive care units: A review of current research*” ma charakter pracy przeglądowej, w której Doktorantka przeanalizowała i podsumowała wyniki badań dotyczących czynników ryzyka, klinicznych skutków oraz strategii przeciwdziałania oporności na antybiotyki w leczeniu sepsy. Przegląd oparto na systematycznej analizie literatury z lat 2018–2023, obejmującej artykuły oryginalne i przeglądy systematyczne dotyczące oporności na antybiotyki u pacjentów z sepsą hospitalizowanych na oddziałach intensywnej opieki medycznej (OIOM). Doktorantka analizowała trendy w rozpowszechnieniu opornych patogenów, czynniki ryzyka ich rozwoju, konsekwencje kliniczne infekcji wywołanych przez odporne szczepy oraz skuteczność różnych strategii terapeutycznych. Uzyskane przez Doktorantkę wyniki przeglądu wykazały alarmujące poziomy oporności wśród patogenów Gram-ujemnych, takich jak *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* i *Escherichia coli*. Doktorantka odnotowała także wysoką oporność na karbapenemy, wynoszącą w przypadku *A. baumannii* ponad 70%, a na polimyksyny 30–40%. Jako główne czynniki ryzyka rozwoju oporności na antybiotyki Doktorantka zidentyfikowała: nadmierne i nieracjonalne stosowanie antybiotyków, niewystarczające środki kontroli zakażeń oraz wysoką intensywność inwazyjnych procedur medycznych oraz transfer pacjentów między oddziałami. Uzyskane przez Doktorantkę wyniki wskazały, że oporność na antybiotyki w

leczeniu sepsy na OIOM wymaga kompleksowego podejścia, łączącego rozwój nowych leków, racjonalne stosowanie obecnie dostępnych antybiotyków, wzmacnianie systemów kontroli zakażeń oraz rozwijanie innowacyjnych terapii. Doktorantka wnioskowała, że jedynie dzięki wspólnym wysiłkom społeczności medycznej, naukowców, przemysłu farmaceutycznego, agencji rządowych i społeczeństwa można osiągnąć znaczący postęp w zwalczaniu antybiotykooporności poprawiając wyniki leczenia i efektywność systemów ochrony zdrowia.

W drugiej publikacji pt. „*Opinions of Medical Staff Regarding Antibiotic Resistance*” Doktorantka dokonała analizy opinii personelu medycznego na temat zagrożeń związanych z opornością na antybiotyki. Badanie zostało przeprowadzone w 2023 r. wśród 605 polskich pracowników medycznych. Doktorantka wykorzystała anonimową ankietę zaprojektowaną specjalnie na potrzeby badania. Ankieta została udostępniona w Internecie za pośrednictwem Związków Zawodowych Pracowników Farmacji oraz bezpośrednio w szpitalach przy wsparciu władz lokalnych. Uzyskane przez Doktorantkę wyniki wykazały, że większość respondentów uważała oporność na antybiotyki za bardzo poważny (24,13%) lub bardzo poważny (30,75%) problem zdrowotny, a szczególną uwagę na ten problem zwracają lekarze oraz osoby posiadające specjalizację lub będące w trakcie jej zdobywania. Respondenci wskazali kilka głównych przyczyn narastania problemu oporności. Głównymi problemami związanymi z antybiotykoopornością było stosowanie antybiotyków u zwierząt hodowlanych (36,69%), wywieranie presji pacjentów na przyjmowanie antybiotyków (38,84%) oraz profilaktyczne stosowanie antybiotyków (43,15%). Doktorantka wykazała, że większość respondentów zgodziła się ze stwierdzeniami, że "niewłaściwe stosowanie antybiotyków może pogorszyć stan zdrowia pacjenta" oraz "przepisywanie antybiotyków bez wskazań jest uważane za nieprofesjonalne postępowanie". Wnioski wyciągnięte przez Doktorantkę z tego badania wskazują na potrzebę rozszerzenia edukacji na temat oporności na antybiotyki wśród personelu medycznego. Wiedza na temat prawidłowego stosowania antybiotyków i skutków ich nadużywania powinna być szeroko propagowana. We wnioskach Doktorantka stwierdziła również, że odpowiednie szkolenia mogą pomóc lekarzom i pielęgniarkom lepiej zrozumieć problem i wprowadzać odpowiednie praktyki w swojej pracy.

W trzeciej publikacji pt. „*Protected beta-lactam prescription for patients with septic shock*”, Doktorantka dokonała oceny skuteczności leczenia wstrząsu septycznego za pomocą imipenemu/cylastatyny/relebaktamu (IMI/REL) w porównaniu z preparatem złożonym zawierającym piperacylinę/tazobaktam (PTZ). To retrospektywne, niekontrolowane, nierandomizowane badanie obserwacyjne objęło 17 pacjentów z wstrząsem septycznym leczonych w latach 2021-2022 na Oddziale Intensywnej Terapii (OIT) Szpitala

Uniwersyteckiego w Krakowie. Badanie bakteriologiczne wykazało obecność czterech patogenów Gram-ujemnych w materiale biologicznym pacjentów, w tym wielolekoopornego szczepu *Acinetobacter baumannii* charakteryzującego się wysoką opornością zarówno na badane antybiotyki, oraz *Pseudomonas aeruginosae*. Wyniki fenotypowania i genotypowania potwierdziły wytwarzanie metalo- β -laktamaz przez oba drobnoustroje oraz oksacylinazy hydrolizującej karbapenemy klasy D przez *Acinetobacter baumannii*. Doktorantka wykazała, że leczenie pacjentów ze wstrząsem septycznym wywołanym przez wspomniane szczepy było równie mało skuteczne w przypadku stosowania IMI/REL (45% pozytywnych odpowiedzi klinicznych i mikrobiologicznych), jak i PTZ (50% pozytywnych odpowiedzi) i zakończyło się w śmiercią 50% pacjentów. Uzyskane przez Doktorantkę wyniki nie potwierdzają korzyści ze stosowania imipenemu, cylastatyny, relebaktamu lub piperacyliny i tazobaktamu u pacjentów ze wstrząsem septycznym przebywających na OIT. Natomiast zastosowane terapie okazały się wysoce skuteczne w leczeniu pacjentów, u których stwierdzono bakterie z rodzaju *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia* i *Streptococcus pneumonia*.

Uzyskane przez Doktorantkę wyniki zostały bardzo krótko skomentowane w ostatniej części rozdziału „Omówienie publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej”. Natomiast rozdziały „Dyskusja” w pełnych treściach publikacji stanowią wystarczające omówienie uzyskanych przez Doktorantkę wyników. Wnioski z rozprawy doktorskiej zostały jedynie przedstawione w streszczeniu. Na podstawie uzyskanych wyników, Doktorantka stwierdziła, że istnieje pilna potrzeba wieloaspektowego podejścia do zwalczania oporności na antybiotyki. Według Doktorantki, kluczowe zalecenia obejmują monitorowanie trendów oporności i profili patogenów, racjonalne praktyki przepisywania antybiotyków, podnoszenie świadomości wśród personelu medycznego i pacjentów na temat odpowiedzialnego stosowania antybiotyków, inwestycje w szybkie narzędzia diagnostyczne i programy zarządzania antybiotykami. Na podstawie uzyskanych wyników, Doktorantka konkluduje, że integracja wyżej wymienionych strategii umożliwi redukcję rosnącego obciążenia systemu opieki zdrowotnej opornością na antybiotyki, poprawę wyników leczenia pacjentów i zabezpieczenie skuteczność istniejących terapii przeciwbakteryjnych.

Treść merytoryczna publikacji wchodzących w skład cyklu względem nie budzi istotnych zastrzeżeń. Natomiast sposób przygotowania rozprawy doktorskiej i jej forma wpływa na sposób oceny pracy i jej potencjał do wykorzystania przez klinicystów oraz specjalistów zdrowia publicznego.

Jako Recenzent, jestem zobowiązania wskazać następujące uwagi krytyczne dotyczące formy przedstawionej rozprawy doktorskiej:

1. Brak jasnego podziału rozprawy doktorskiej na sekcje: wprowadzenie; cel pracy; materiał i metody; wyniki; wnioski.

2. Brak jest jasno zdefiniowanego celu pracy i hipotez badawczych.

3. Brak jest sekcji wnioski, podsumowującej główne osiągnięcia oraz odnoszących się do zakładanych celów i hipotez. Brak jasno sformułowanych wniosków i implikacji praktycznych rozprawy doktorskiej sprawia, że potencjał tej rozprawy doktorskiej może nie zostać dostatecznie wykorzystany w przyszłości.

4. Brak jest uzasadnienia dla stosowania dwóch wersji językowych rozdziałów wchodzących w skład rozprawy doktorskiej.

5. W przyszłych publikacjach, Doktorantka powinna rozważyć publikacje w czasopiśmie o większej punktacji ministerialnej, zamiast publikacji artykułów w niszowych czasopiśmie (publikacja 1 i 3).

Pomimo wyżej wymienionych braków w treści rozprawy doktorskiej, analiza pełnych treści publikacji stanowiących rozprawę doktorską wskazuje na poprawny warsztat naukowy Doktorantki oraz poprawnie przeprowadzony proces badawczy. Publikacje zostały przygotowane w oparciu o dobrze dobrane metody badawcze.

W podsumowaniu należy podkreślić, że uzyskane przez Doktorantkę wyniki mogą znajdować praktyczne zastosowanie w celu ograniczenia zjawiska antybiotykooporności w Polsce. **Stwierdzam, że przygotowana przez lek. Anetę Królak-Ulińską rozprawa doktorska pt. „Antybiotykooporność: wieloaspektowe podejście do globalnego wyzwania współczesnej medycyny” stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wskazuje na umiejętność samodzielnego rozwiązywania problemów badawczych, odpowiedniego przygotowania i wiedzy teoretycznej. Rozprawa doktorska odpowiada wymaganiom stawianym rozprawom na stopień doktora określonym w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018 poz. 1668 z późn. zm.). W związku z powyższym, zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher z wnioskiem o dopuszczenie lek. Anety Królak-Ulińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**