AUTOREFERAT W JĘZYKU POLSKIM

1. Imię i Nazwisko

Magdalena Bosak

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/ artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

- Dyplom ukończenia studiów wyższych medycznych na kierunku lekarskim, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, Wydział Lekarski, 1994

- Dyplom specjalisty I stopnia w dziedzinie: neurologia, Wydział Zdrowia i Opieki Społecznej w Przemyślu,1998

- Dyplom specjalisty II stopnia w dziedzinie: neurologia, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, 2000, egzamin zdany z wyróżnieniem

- Licencja Polskiego Towarzystwa Neurofizjologii Klinicznej (numer 378) w zakresie elektroencefalografii dorosłych, 2007

- Dyplom doktora nauk medycznych, Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, Wydział Lekarski, 2012

Tytuł rozprawy doktorskiej: "Czynniki ryzyka depresji u chorych z padaczką"
Promotor: prof. dr hab. Andrzej Szczudlik
Rozprawę doktorską oraz jej publiczną obronę uznano za wyróżniającą.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.

- 1994 - 1995 - obowiązkowy staż lekarski, Szpital Specjalistyczny im. L. Rydygiera w Krakowie

- 1995 - 1998 - asystent, Oddział Neurologii, Specjalistyczny Psychiatryczny Zespół Opieki Zdrowotnej im. Prof. A. Kępińskiego w Jarosławiu
- 1998 - 2008 -młodszy asystent, Oddział Kliniczny Neurologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie
- Od 2008 - starszy asystent, Oddział Kliniczny Neurologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie
- 2011 - 2012 - asystent, Pracownia Neurofizjologii Katedry Neurologii, Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński w Krakowie
- od 2012 - adiunkt, Pracownia Neurofizjologii Katedry Neurologii, Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

4.Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2017 r. poz. 1789):

Osiągnięcie naukowe stanowi cykl publikacji składający się z 3 prac oryginalnych i 1 pracy poglądowej o łącznej punktacji: 9,577 IF; 90 MNiSW/KBN.

a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego

Choroby współistniejące oraz ich leczenie u pacjentów z padaczką.

b) (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa, recenzenci wydawniczy),

1.Magdalena Bosak, Monika Kowalik, Patrycja Mołek, Agnieszka Słowik A. Somatic comorbidity in Polish patients with epilepsy.
Pol. Arch. Med. Wew. 2019; DOI: 10.20452/pamw.14794
IF: 2,658 MNiSW: 30

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu badania, przeprowadzeniu badania (selekcja, rekrutacja, badanie pacjentów, zbieranie danych), stworzeniu bazy danych, analizie zebranych danych, przeprowadzeniu analiz statystycznych oraz

interpretacji wyników, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu, sformułowaniu odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 90%.

2.Magdalena Bosak, Agnieszka Słowik, Anna Iwańska, Milena Lipińska, Wojciech Turaj. Co-medication and potential drug interactions among patients with epilepsy. Seizure. 2019 Mar; 66:47-52
IF: 2,839 MNiSW: 20

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu badania, przeprowadzeniu badania (selekcja, rekrutacja, badanie pacjentów, zbieranie danych), stworzeniu bazy danych, analizie zebranych danych, przeprowadzeniu części analiz statystycznych oraz interpretacji wyników, przeglądzie piśmiennictwa, akceptacji ostatecznej wersji pracy. Mój udział procentowy szacuję na 65%.

3.Magdalena Bosak, Katarzyna Cyranka, Dominika Dudek, Monika Kowalik, Patrycja Mołek, Agnieszka Słowik. Psychiatric comedication in patients with epilepsy. Epilepsy Behav. 2018; 83:207-211
IF: 2,600 MNiSW: 25

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu badania, przeprowadzeniu badania (selekcja, rekrutacja, badanie pacjentów, zbieranie danych), stworzeniu bazy danych, analizie zebranych danych, przeprowadzeniu analiz statystycznych oraz interpretacji wyników, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu, sformułowaniu odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

4.Magdalena Bosak, Dominika Dudek, Marcin Siwek. Depresja u chorych z padaczką. Psychiatr. Pol. 2012; 46: 891-902
IF: 1.480 MNiSW: 15.00

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu, sformułowaniu odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

c) omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Wprowadzenie

Padaczka jest jednym najczęstszych przewlekłych schorzeń neurologicznych. Według najnowszych danych rozpowszechnienie aktywnej postaci choroby w populacji ogólnej wynosi 6.38 na 1000, na tej podstawie liczbę chorych na padaczkę w Polsce można oszacować na 250 000. Jest to schorzenie mózgu, charakteryzujące się trwałą predyspozycją do generowania napadów padaczkowych, a także neurobiologicznymi, poznawczymi, psychologicznymi i społecznymi następstwami tego stanu. Obciążenie padaczką związane jest nie tylko z napadami padaczkowymi i stosowanymi lekami przeciwpadaczkowymi, ale także z szeregiem chorób współistniejących i ich farmakoterapią. Liczne badania potwierdzają większą częstość występowania wielu schorzeń, zarówno somatycznych jak i psychicznych, u chorych z padaczką w stosunku do populacji ogólnej. U blisko połowy dorosłych pacjentów z aktywną padaczką występuje co najmniej jedno schorzenie współistniejące. Istnieje kilka mechanizmów wiążących padaczkę z chorobami współistniejącymi. Schorzenia współistniejące mogą być bezpośrednią (guz mózgu, udar mózgu) lub pośrednią (nadciśnienie tętnicze powodujące krwotok mózgowy, a w następstwie padaczkę) przyczyną padaczki. Napady padaczkowe i leki przeciwpadaczkowe mogą przyczyniać się do powstania schorzeń współistniejących (złamania, uczulenia na leki przeciwpadaczkowe), Związek może być dwustronny (padaczka/depresja) lub wynikać ze wspólnych czynników ryzyka (niedotlenienie okołoporodowe będące przyczyną zarówno padaczki jak i upośledzenia umysłowego). Rozpowszechnienie i rodzaj chorób towarzyszących padaczce zależy od wielu czynników, m.in. wieku, płci, rejonu geograficznego, uwarunkowań genetycznych, warunków socjoekonomicznych. Ze względu na skomplikowane mechanizmy wiążące padaczkę z innymi schorzeniami istotna jest odrębna analiza zarówno częstości występowania jak i rodzaju schorzeń współistniejących w każdej populacji pacjentów. Wyniki wielu badań wskazują na istotny, niekorzystny wpływ chorób współistniejących na przebieg padaczki: pogorszenie kontroli napadów padaczkowych, wzrost wskaźnika śmiertelności, zwiększenie częstości korzystania ze świadczeń zdrowotnych i ich kosztów, obniżenie jakości życia. Kolejnym aspektem powiązań pomiędzy padaczką a chorobami towarzyszącymi jest leczenie

farmakologiczne. Padaczka jest chorobą przewlekłą, wymagającą wieloletniej farmakoterapii, a często też politerapii. Z tego powodu istotną cechą warunkującą wybór leku przeciwpadaczkowego jest jego niski potencjał do wchodzenia w interakcje z lekami przeciwdrgawkowymi oraz innymi lekami stosowanymi przez pacjenta zarówno w sposób doraźny (m.in. antybiotyki, leki przeciwbólowe) jak i przewlekły. Leki przeciwpadaczkowe mogą również nasilać a nawet wywoływać inne schorzenia, m.in. zaburzenia psychiczne, uczulenia, bóle głowy. Z kolei leki stosowane w schorzeniach współistniejących mogą być obciążone potencjałem prodrgawkowym i pogarszać kontrolę napadów padaczkowych, a także zmniejszać skuteczność leków przeciwpadaczkowych w mechanizmie interakcji.
W polskiej populacji chorych z padaczką nie przeprowadzono do tej pory badań na temat współchorobowości padaczki. Celem mojej pracy była oceny częstości występowania i rodzaju chorób współistniejących oraz ich terapii u pacjentów z padaczką.

W pracy **„Somatic comorbidity in Polish patients with epilepsy"** oceniano częstość występowania, czynniki ryzyka oraz farmakoterapię somatycznych chorób współistniejących w dużej grupie pacjentów z padaczką, leczonych w uniwersyteckiej poradni przeciwpadaczkowej. Podczas dwóch kolejnych wizyt w poradni zbierano dane demograficzne, dotyczące padaczki i jej leczenia (czas trwania choroby, rodzaj padaczki, typ i częstość napadów padaczkowych, rodzaj i dawki stosowanych leków przeciwpadaczkowych). Uzyskano również dane na temat współistniejących chorób somatycznych (z wyłączeniem chorób oka, ucha i wyrostka sutkowatego, zaburzeń psychicznych i zachowania) oraz leków innych niż przeciwpadaczkowe, stosowanych przez pacjentów w sposób przewlekły. Choroby somatyczne zostały sklasyfikowane według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10, natomiast leki według Klasyfikacji Anatomiczno-Terapeutyczno-Chemicznej Światowej Organizacji Zdrowia. Wśród 636 pacjentów (średni wiek 35 lat) nieznacznie przeważały kobiety (60%) oraz chorzy z padaczką lekooporną (62%). U jednej trzeciej pacjentów stwierdzono występowanie co najmniej jednej, przewlekłej choroby somatycznej. Choroby układu krążenia, alergie, migrena, hiperlipidemia, choroby tarczycy oraz choroby układu oddechowego były najczęstszymi somatycznymi chorobami współistniejącymi. Do najczęstszych chorób będących przyczyną padaczki należały guzy mózgu, udar mózgu oraz zespoły nerwowo-skórne. Jedna trzecia pacjentów stosowała przewlekle

z powodu chorób somatycznych co najmniej jeden lek; najczęściej lewotyroksynę, metoprolol, statyny i kwas acetylosalicylowy. Dodatkowo 15 % pacjentów przyjmowało leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne lub przeciwlękowe. Biorąc pod uwagę również leki przeciwpadaczkowe, wielu pacjentów przyjmowało kilka różnych leków; trzech z nich stosowało ≥ 10 leków jednocześnie. Analiza regresji logistycznej wykazała następujące niezależne czynniki ryzyka występowania chorób somatycznych: starszy wiek, krótszy czas trwania padaczki, mniejszą częstość napadów oraz mniejszą liczbę zażywanych leków przeciwpadaczkowych. Rzadsze stwierdzanie chorób somatycznych u pacjentów z dłuższym i bardziej lekoopornym (większa liczba napadów i leków przeciwpadaczkowych) przebiegiem padaczki może być związana z przypisywaniem różnych objawów somatycznych samej padaczce oraz jej farmakoterapii. Problem ten jest znany od dawna i potwierdzany w wielu badaniach na temat występowania schorzeń psychicznych u chorych z padaczką, nie był natomiast analizowany w przypadku współistnienia chorób somatycznych. Wyniki tej pracy wskazują na częste występowania chorób somatycznych, ich farmakoterapii i niejednokrotnie polipragmazji w grupie stosunkowo młodych pacjentów z padaczką. Konieczne są dalsze badania w celu ustalenia czynników ryzyka współwystępowania chorób somatycznych w padaczce.

W pracy **„Co-medication and potential drug interactions among patients with epilepsy"** analizowano leki inne niż przeciwpadaczkowe, stosowane przez pacjentów z padaczką, a także oceniano potencjalne ryzyko występowania interakcji pomiędzy nimi a lekami przeciwpadaczkowymi. Podczas dwóch kolejnych wizyt w poradni zbierano dane demograficzne, dotyczące padaczki i jej leczenia (czas trwania choroby, rodzaj padaczki, typ i częstość napadów padaczkowych, rodzaj i dawki stosowanych leków przeciwpadaczkowych) a także innych leków stosowanych przez pacjentów. Leki zostały sklasyfikowane według Klasyfikacji Anatomiczno-Terapeutyczno-Chemicznej Światowej Organizacji Zdrowia, natomiast ryzyko interakcji oceniano na podstawie bazy IBM Micromedex® Drug Interaction Checking, elektronicznej bazy interakcji lekowych opartej na dowodach naukowych. Ze względu na znaczną ilość interakcji analizowaliśmy jedynie interakcje oceniane jako poważne lub umiarkowane. Z 663 pacjentów (średni wiek 31 lat) 60% stanowiły kobiety, u większości występowała padaczka lekooporna, ponad połowa była leczona jednym lekiem przeciwpadaczkowym. Najczęściej stosowanymi lekami

przeciwpadaczkowymi były walproinian, lewetyracetam i lamotrygina, jedna piąta pacjentów otrzymywała leki z grupy induktorów enzymów wątrobowych. 40% pacjentów stosowało co najmniej jeden lek inny niż przeciwpadaczkowy. Jedna piąta pacjentów przyjmowała co najmniej cztery różne leki (przeciwpadaczkowe lub inne). Ryzyko poważnych lub umiarkowanych interakcji pomiędzy lekami przeciwpadaczkowymi i pozostałymi lekami, ocenione na podstawie bazy IBM Micromedex, dotyczyło jednej trzeciej pacjentów. Analiza regresji logistycznej ujawniła niezależne czynniki ryzyka tych interakcji: całkowitą liczbę leków przyjmowanych przez pacjenta oraz stosowanie leków przeciwpadaczkowych z grupy induktorów enzymów wątrobowych. Ryzyko poważnych interakcji dotyczyło najczęściej łącznego stosowania estrogenów z walproinianem, okskarbazepiną lub karbamazepiną oraz sertraliny lub simwastatyny z karbamazepiną. Wyniki tej pracy wskazują na znaczną częstość stosowania i dużą liczbę leków innych niż przeciwpadaczkowe u pacjentów z padaczką oraz znaczne ryzyko poważnych lub umiarkowanych interakcji lekowych.

Celem pracy **„Psychiatric comedication in patients with epilepsy"** była analiza częstości, rodzaju oraz czynników warunkujących przyjmowanie leków stosowanych w chorobach psychicznych u pacjentów z padaczką, a także ocena ryzyka ich działania prodrgawkowego i interakcji z lekami przeciwpadaczkowymi. Przy pomocy ustrukturyzowanego kwestionariusza zbierano dane dotyczące padaczki i jej leczenia a także leków psychotropowych stosowanych przez pacjentów. Leki sklasyfikowano według Klasyfikacji Anatomiczno-Terapeutyczno-Chemicznej Światowej Organizacji Zdrowia. Brano pod uwagę leki przeciwpsychotyczne (N05A), przeciwlękowe (N05B), nasenne i uspokajające (N05C) oraz przeciwdepresyjne (N06A). 14% z 621 pacjentów z padaczką leczonych w uniwersyteckiej poradni przeciwpadaczkowej stosowało wyżej wymienione leki, 30% z tej grupy przyjmowało co najmniej dwa leki psycholeptyczne lub psychoanaleptyczne. Niezależnymi czynnikami ich przyjmowania był starszy wiek, mieszany typ padaczki, występowanie napadów padaczkowych (w porównaniu do padaczki w remisji), stosowanie leków podawanych w chorobach somatycznych i fenobarbitalu. Najczęściej stosowano leki przeciwdepresyjne, natomiast biorąc pod uwagę poszczególne leki, były to sertralina, pernazyna i hydroksyzyna. U jednej trzeciej pacjentów zażywających leki stosowane w schorzeniach psychicznych istniało ryzyko interakcji z terapią przeciwpadaczkową,

10% pacjentów zażywało leki obniżające próg drgawkowy. Wyniki tej pracy wskazują na konieczność dokładnej analizy rodzaju i ilości leków stosowanych w schorzeniach psychicznych pod kątem ich możliwego działania prodrgawkowego oraz ryzyka wystąpienia interakcji z lekami przeciwpadaczkowymi.

W pracy poglądowej **„Depresja u chorych z padaczką"** podsumowano aktualny stanu wiedzy na temat częstości występowania, przyczyn, przebiegu i leczenia zaburzeń depresyjnych u pacjentów z padaczką. Depresja jest najczęstszym zaburzeniem psychicznym u pacjentów z padaczką, pomimo tego w większości przypadków pozostaje niezdiagnozowana i nieleczona. Zaburzenia depresyjne wpływają negatywnie na jakość życia chorych, zwiększają ryzyko samobójstwa, a także koszty leczenia w porównaniu z pacjentami bez depresji. Przed rozpoczęciem farmakoterapii należy wykluczyć depresję okołonapadową lub negatywny wpływ psychotropowy leków przeciwpadaczkowych jako przyczyny obniżenia nastroju, rozważyć ryzyko interakcji farmakokinetycznych pomiędzy lekami przeciwdepresyjnymi i przeciwpadaczkowymi oraz możliwy prodrgawkowy wpływ antydepresantów. Lekami pierwszego rzutu w terapii zaburzeń depresyjnych u pacjentów z padaczką są selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny oraz inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny.

Podsumowanie

- choroby współistniejące występują u znacznej grupy pacjentów z padaczką, mogą być zarówno przyczyną jak i skutkiem padaczki
- choroby współistniejące mogą w wielu przypadkach pozostawać niezdiagnozowane i nieleczone
- leczenie chorób współistniejących u pacjentów z padaczką jest związane ze znacznym ryzykiem polipragmazji, interakcji leków stosowanych w innych schorzeniach z lekami przeciwpadaczkowymi oraz możliwością ich działania obniżającego próg drgawkowy, a tym samym zwiększania częstości napadów
- konieczna jest ścisła współpraca neurologa z lekarzami innej specjalności w celu skutecznego diagnozowania i bezpiecznego leczenia chorób współistniejących

- wskazane są dalsze badania analizujące występowanie współchorobowości i ich leczenia u pacjentów z padaczką

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych)

Moja aktywność naukowa, niezwiązana z opisanym wyżej cyklem publikacji, koncentruje się na kilku obszarach badawczych: elektroencefalografia i jej zastosowania w diagnostyce chorób układu nerwowego i ogólnoustrojowych; bezpieczeństwo stosowania leków odtwórczych u chorych z padaczką; reakcje idiosynkratyczne związane ze stosowaniem leków przeciwpadaczkowych oraz częstość, rodzaje i czynniki ryzyka depresji u chorych z padaczką.

Elektroencefalografia i jej zastosowanie w diagnostyce chorób układu nerwowego i ogólnoustrojowych

W 2007 roku uzyskałam licencję w zakresie elektroencefalografii dorosłych Polskiego Towarzystwa Neurofizjologii Klinicznej oraz utworzyłam pracownię wideo-elektroencefalografii w Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie. Od tej pory analizuję wszystkie zapisy elektroencefalograficzne (EEG) pacjentów leczonych ambulatoryjnie lub hospitalizowanych w wielospecjalistycznym szpitalu klinicznym w jednej z największych pracowni neurofizjologii w Polsce. Wynikiem mojej pracy są dwa specjalistyczne podręczniki z dziedziny elektroencefalografii. *Atlas Elektroencefalografii (Bosak M. WUJ, 2017)* jest unikatową pozycją na polskim rynku wydawnictw medycznych, zawierają 300 starannie wybranych zapisów EEG, zarejestrowanych według współczesnych standardów diagnostycznych. Atlas podzielony jest na rozdziały opisujące prawidłowy zapis EEG w czuwaniu i senności, artefakty, zmiany nienapadowe, zmiany padaczkokształtne w padaczce i stanach padaczkowych oraz zmiany EEG w innych chorobach neurologicznych i ogólnoustrojowych. Omówione zostały w nim zalecenia międzynarodowych towarzystw neurofizjologicznych dotyczące wykonywania i interpretacji badania EEG. Atlas ten jest podręcznikiem przydatnym nie tylko dla neurologów, ale także dla lekarzy innych specjalności (neurofizjologów, psychiatrów, specjalistów intensywnej terapii i anestezjologii) oraz dla techników elektroencefalografii; ułatwia naukę wykonywania i interpretacji elektroencefalogramu. Drugą moją publikacją z zakresu

elektroencefalografii jest *Elektroencefalografia w przypadkach klinicznych (Bosak M. Medycyna Praktyczna, 2018)*. Przedstawione w nim opisy przypadków klinicznych pacjentów ze schorzeniami neurologicznymi i ogólnoustrojowymi ilustrowane są fragmentami zapisów elektroencefalograficznych, obrazów rezonansu magnetycznego i tomografii komputerowej. Każdy przypadek zawiera zwięzły opis objawów klinicznych, wykonanych badań dodatkowych, diagnostyki różnicowej oraz możliwości terapeutycznych.

Elektroencefalografia jest jedynym badaniem pozwalającym na rozpoznanie niedrgawkowego stanu padaczkowego. Klasyfikacja i kryteria elektroencefalograficzne stanu niedrgawkowego, jego objawy oraz fragmenty zapisów EEG w poszczególnych rodzajach stanu padaczkowego zostały przeze mnie przedstawione w pracy poglądowej *Niedrgawkowy stan padaczkowy u dorosłych (Bosak M. Family Medicine & Primary Care Review, 2015)*. Jestem też współautorem *Protokołu leczenia stanu padaczkowego u dorosłych opracowanego i stosowanego na Oddziale Klinicznym Neurologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie (Klimiec E. i wsp., Med. Prakt. Neurologia, 2017)*.

Przydatność deprywacji snu w wykrywaniu zmian padaczkokształtnych u pacjentów z padaczką, a także zmiany zapisu EEG u chorych z depresją oraz omdleniami wazowagalnymi analizowałam w trzech pracach opublikowanych w Przeglądzie Lekarskim w 2011 roku.

Jestem też jedynym autorem 40 i współautorem 5 opisów przypadków dydaktycznych z zakresu elektroencefalografii, opublikowanych na łamach Medycyny Praktycznej Neurologii w latach 2011-2019.

Jestem również pierwszym autorem polskiego tłumaczenia *SCORE (Standardized Computer-based Organized Reporting of EEG) - Cyfrowy Ujednolicony System Prezentowania EEG (CUSPE)*, Bosak M i wsp., 2019. SCORE to bezpłatny system analizy i opisywania EEG oparty na oprogramowaniu komputerowym, rekomendowany przez International Federation of Clinical Neurophysiology oraz Internaional League Against Epilepsy. Jest to oprogramowanie komputerowe, umożliwiające elektrofizjologom wybór terminów stosowanych w opisie EEG z przygotowanej listy oraz automatyczne tworzenie raportów. Podstawowe zalety SCORE to jednolita dla wszystkich opisujących terminologia oraz zunifikowany sposób prezentacji wyników, ułatwiające interpretację badania przez lekarza kierującego, a także porównanie z poprzednimi badaniami pacjenta, w tym

wykonanymi w innych pracowniach. Ujednolicone raporty badań, gromadzone w szpitalnych bazach danych, są nieocenionym źródłem informacji, możliwych do wykorzystania w badaniach naukowych.

Bezpieczeństwo stosowania leków odtwórczych u chorych z padaczką

Lek odtwórczy (generyczny) jest zamiennikiem leku oryginalnego, zawierającym tę samą ilość substancji czynnej, charakteryzujący się taką samą biodostępnością oraz działaniem farmakologicznym. Zastosowanie leków generycznych pozwala na znaczne ograniczenie kosztów farmakoterapii, jednak budzi wiele wątpliwości, zarówno lekarzy jak i pacjentów, co do ich skuteczności. Większość leków przeciwpadaczkowych występuje również w postaci odtwórczej. Wyniki przeprowadzonych do tej pory badań na temat skuteczności i bezpieczeństwa ich stosowania nie są jednoznaczne. W moich badaniach oceniałam stosowanie postaci generycznych dwóch leków przeciwpadaczkowych, lewetyracetamu i okskarbazepiny. W obu przypadkach decyzja o zmianie preparatu należała do pacjenta i była związana z wielokrotnym wzrostem ceny leku oryginalnego. Pierwsze, retrospektywne badanie dotyczyło zmiany leku oryginalnego na preparaty odtwórcze lewetyracetamu *(Safety of switching from brand-name to generic levetiracetam in patients with epilepsy. Bosak M. et al. Drug Des Devel Ther. 2017)*. Zwiększenie częstości napadów obserwowano jedynie u 6%, natomiast objawy niepożądane u 4% spośród 151 badanych pacjentów. W drugiej prospektywnej, obserwacyjnej pracy *Brand-to-generic oxcarbazepine switch – a prospective observational study (Bosak M. et al. Epilepsy Res. 2019)* przeanalizowałam bezpieczeństwo zmiany oryginalnej postaci okskarbazepiny na preparaty generyczne u 103 pacjentów z padaczką. U pacjentów, którzy rozpoczęli zażywanie leku odtwórczego (dwie trzecie grupy badanej), nie obserwowano zwiększonej częstości napadów padaczkowych ani objawów niepożądanych w porównaniu do chorych, którzy kontynuowali zażywanie preparatu oryginalnego. Wyniki obu badań wskazują na niewielkie ryzyko zwiększenia częstości napadów i wystąpienia objawów niepożądanych związane z zamianą leków oryginalnych na generyczne u pacjentów z padaczką. Obecnie rozpoczęłam kolejne badanie obserwacyjne, dotyczące bezpieczeństwa stosowania preparatów oryginalnych i odtwórczych leku przeciwpadaczkowego drugiej generacji, lakozamidu.

Reakcje idiosynkratyczne związane ze stosowaniem leków przeciwpadaczkowych

Reakcje nadwrażliwości na leki przeciwpadaczkowe w mechanizmie idiosynkrazji stanowią istotny problem w codziennej praktyce neurologicznej. W większości przypadków manifestują się one jako osutki plamisto-grudkowe, niekiedy pojawiają się jednak groźne dla zdrowia, a nawet życia pacjenta objawy: zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna epidermoliza naskórka. W pracy *Common allergies do not influence the prevalence of cutaneous hypersensitivity reactions to antiepileptic drugs. (Bosak M. et al. Epilepsy Res. 2017)* analizowałam częstość i czynniki ryzyka występowania polekowych zmian skórnych u pacjentów z padaczką. Skórne reakcje nadwrażliwości wystąpiły u 7% z grupy 753 pacjentów obserwowanych przeze mnie w ciągu 11 lat w Poradni Przeciwpadaczkowej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie i związane były najczęściej ze stosowaniem leków zawierających w swojej strukturze pierścień aromatyczny (lamotrygina, karbamazepina, okskarbazepina). Do tej pory nie oceniano związku uczuleń na leki przeciwpadaczkowe w mechanizmie idiosynkrazji z innymi reakcjami alergicznymi u występującymi u pacjentów. W tej pracy wykazaliśmy, że występowanie innych reakcji uczuleniowych (m.in. alergii sezonowych i całorocznych, atopowego zapalenia skóry, astmy oskrzelowej, uczulenia na inne leki i pokarmy) nie zwiększa ryzyka wystąpienia skórnych reakcji idiosynkrazji po zastosowaniu leków przeciwpadaczkowych. Brałam również udział w rekrutacji pacjentów do badań opracowujących testy przydatne w diagnostyce opóźnionych polekowych reakcji alergicznych i ocenie związku przyczynowego pomiędzy zastosowanym lekiem przeciwpadaczkowym a wystąpieniem objawów: *In vitro drug causality assessment in Stevens-Johnson syndrome - alternatives for lymphocyte transformation test. (Porębski G. et al. Clin. Exp. Allergy. 2013); Cytotoxic-based assays in delayed drug hypersensitivity reactions induced by antiepileptic drugs. (Porębski G. et al. Pol. Arch. Med. Wew. 2015); The role of IL-7 and IL-15 in the ELISpot detection of drug-specific response. (Porębski G. Bosak M. Alergol. Immunol. 2014).*

Częstość, rodzaje i czynniki ryzyka depresji u chorych z padaczką

Depresja jest najczęstszym schorzeniem psychicznym towarzyszącym padaczce. Obecność depresji u pacjentów z padaczką wpływa negatywnie na jakość życia chorych, zwiększa ryzyko samobójstwa, a także koszty leczenia w porównaniu z pacjentami bez depresji. Występowaniem depresji u pacjentów z padaczką zajmowałam się już w mojej rozprawy doktorskiej *Czynniki ryzyka depresji u chorych z padaczką (CMUJ, 2012).* Zaburzenia depresyjne rozpoznano u jednej trzeciej badanych pacjentów z padaczką, najczęściej stwierdzano organiczne zaburzenia nastroju, epizod depresyjny lub dystymię. Przed włączeniem do badania zaburzenia depresyjne były zdiagnozowane i właściwie leczone tylko u co czwartego pacjenta (*Bosak M. et al. Subtypes of interictal depressive disorders according to ICD-10 in patients with epilepsy. Neurol Neurochir Pol. 2015*). Zidentyfikowano następujące czynniki ryzyka występowania zaburzeń depresyjnych: starszy wiek, większą częstość napadów padaczkowych, stosowanie okskarbazepiny oraz leków o negatywnych właściwościach psychotropowych, innych niż leki przeciwpadaczkowe. (*Bosak M. et al. Depressogenic medications and other risk factors for depression among Polish patients with epilepsy. Neuropsychiatr Dis Treat. 2015*). Myśli samobójcze występowały u 10% pacjentów z padaczką, niezależnymi czynnikami związanymi z pojawieniem się myśli samobójczych było nasilenie objawów depresyjnych oraz stosowanie leków depresjogennych.
(*Bosak M. et al. Suicidality and its determinants among Polish patients with epilepsy. Neurol Neurochir Pol. 2016*). Należy podkreślić, że stosowanie leków uznanych powszechnie za depresjogenne (beta-blokery, kombinacja estrogenów i progestagenu, kortykosteroidy, flunaryzyna) jako czynnika ryzyka zaburzeń psychicznych u chorych z padaczką nie było do tej pory badane. Wyniki dwóch ostatnich prac wskazują na możliwość wpływu tych leków na występowanie zaburzeń nastroju u pacjentów z padaczką. Leczenia depresji u chorych na padaczkę, wybór leków przeciwdepresyjnych i ich wpływ na próg drgawkowy, interakcje pomiędzy lekami przeciwdepresyjnymi i przeciwpadaczkowymi oraz psychotropowe właściwości leków przeciwpadaczkowych zostały podsumowane w dwóch pracach poglądowych: *Treatment of depression in patients with epilepsy.(Bosak M. et al. Przegląd lekarski 2013); Depresja w przebiegu padaczki- możliwości terapeutyczne. (Bosak M. CNS Review. 2019; 3:201-207).*

6.Kierowanie międzynarodowymi i krajowymi projektami badawczymi oraz udział w takich projektach

Uczestniczyłam w realizacji krajowych i międzynarodowych projektów badawczych, w tym:

Jako kierownik projektu:

- „Ocena wpływu leków przeciwpadaczkowych na występowanie zespołu metabolicznego u pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi." Projekt statutowy, finansowany ze środków MNiSW, nr. K/ZDS/007063
- „Porównanie wpływu leków przeciwpadaczkowych i nowej generacji na gospodarkę hormonów płciowych u kobiet z padaczką." Projekt statutowy, finansowany ze środków MNiSW, nr. K/ZDS/004564

Jako wykonawca projektów / współpraca przy realizacji projektów:

- „Poszukiwanie genów odpowiedzialnych za występowanie skórnych reakcji niepożądanych podczas stosowania leków przeciwpadaczkowych u pacjentów padaczką". Współpraca z The Department of Molecular and Cellular Therapeutics Royal College of Surgeons in Ireland Dublin, Irlandia
- The EpiNet Study Group. Współpraca w ramach międzynarodowego projektu tworzenia bazy pacjentów z padaczką oraz ich długoterminowej obserwacji, obejmującej pacjentów po pierwszym napadzie padaczkowych, pacjentów otrzymujących pierwszy lek przeciwpadaczkowy, reakcje idiosynkratyczne na leki przeciwpadaczkowe, stany padaczkowe.

7. Aktywny udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych

Brałam aktywny udział w 27 konferencjach ogólnopolskich (19 wygłoszonych referatów i 18 prowadzonych warsztatów). Jestem współautorem 10 prezentacji plakatowych na konferencjach międzynarodowych (7 jako pierwszy autor) i 5 prezentacji na konferencjach krajowych.

8. Udział w komitetach organizacyjnych międzynarodowych i krajowych konferencji naukowych

- Byłam organizatorem Międzynarodowych Warsztatów Padaczkowych w Krakowie w 2016 r.
- Brałam udział w organizacji X Zjazd Polskiego Towarzystwa Neurofizjologii Klinicznej w Krakowie w 2015 r.

9. Członkostwo w międzynarodowych i krajowych organizacjach oraz towarzystwach naukowych

Jestem członkiem następujących towarzystw naukowych
Polskie Towarzystwo Neurologii
Polskie Towarzystwo Epileptologii
Polskie Towarzystwo Neurofizjologii Klinicznej
International League Against Epilepsy

10. Opieka naukowa nad studentami i lekarzami w toku specjalizacji

Współpraca naukowa ze studentami Wydziału lekarskiego oraz Szkoły Medycznej dla Obcokrajowców CMUJ

- Publikacje naukowe w czasopismach z Impact Factor - 3
- Prace prezentowane na konferencjach studenckich (tutor) - 4
- Prace prezentowane na konferencjach medycznych - 4

Byłam (lub jestem obecnie) kierownikiem specjalizacji z zakresu neurologii w Oddziale Klinicznym Neurologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie 6 lekarzy.

Byłam promotorem pracy magisterskiej „Ocena sposobu żywienia i suplementacji stosowanej przez osoby dorosłe z rozpoznaną padaczką uwzględniająca odjętą farmakoterapię", Uniwersytet Jagielloński, Wydział Lekarski, kierunek dietetyka.

11. Staże w zagranicznych i krajowych ośrodkach naukowych lub akademickich

- Epilepsy Patients Experience Workshop, Hôpital universitaire Pitié-Salpêtrière, 26-27.06. 2015, Paryż, Francja
- Strong Epilepsy Center, University of Rochester , National Association of Epilepsy Centers, Level 4 Epilepsy Center. Stany Zjednoczone, 11.2015
- UFV European Epilepsy Immersive Meeting, Universidad Francisco de Vitoria, 21-22.10.2016, Madryt, Hiszpania
- Dianalund Summer School on EEG and Epilepsy, Dianalund, Danish Epilepsy Center, Dania 17-23.07.2016
- Virtual Epilepsy Academy (VIREPA) International League Against Epilepsy
    - EEG in the Diagnosis & Management of Epilepsy – Basic 01.11.2015-30.04.2016
    - EEG in the Diagnosis & Management of Epilepsy – Advanced 04.11.2016-14.05.2017
- Department of Neurophysiology, Aahrus University, Dania. 06.2018, Erasmus+ , Staff Mobility for Training
- 4th Summer School on Imaging in Epilepsy: SuSIE 2018, Marburg, Niemcy 12-16.08.2018
- 3rd ILAE British Branch Epilepsy Neuroimaging Course, MRI Unit, Chalfont Centre in Chalfont St Peter, Wielka Brytania, 28.02-01.03.2019
- ILAE British Branch, EEG in Status Epilepticus and on the Intensive Care Unit Teaching Course, London, Wielka Brytania 06.04.2019

12. Recenzowanie publikacji w czasopismach międzynarodowych i krajowych

Jestem recenzentem następujących czasopism:

Expert Review of Neurotherapeutics - Impact Factor 3,6

Seizure – The European Journal of Epilepsy - Impact Factor 2,8

Polish Archives of Internal Medicine - Impact Factor 2,6

Clinical Interventions in Aging - Impact Factor 2,5

Neuropsychiatric Disease and Treatment - Impact Factor 2,19

Therapeutics and Clinical Risk Management - Impact Factor 1,99

Psychiatria Polska - Impact Factor 1,19
Neurologia i Neurochirurgia Polska - Impact Factor 0,8

13. Działalność dydaktyczna

- Od 2011 roku do chwili obecnej prowadzę zajęcia z neurologii dla studentów Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
- Od 2016 roku prowadzę zajęcia z elektroencefalografii/neurologii dla studentów anglojęzycznych ze Szkoły Medycznej dla Obcokrajowców Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
- Od 2013 roku do chwili obecnej jestem koordynatorem oraz prowadzę zajęcia z diagnostyki elektromedycznej w neurologii dla studentów Wydziału Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
- Od 2016 roku prowadzę szkolenia z elektroencefalografii wymagane do uzyskania licencji Polskiego Towarzystwa Neurofizjologii Klinicznej
- Prowadzę wykłady na zebraniach Kół Neurologicznych – Wydziału Lekarskiego oraz Szkoły Medycznej dla Obcokrajowców Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
- Prowadzę zajęcia fakultatywne w pracowni elektroencefalografii dla studentów Szkoły Medycznej dla Obcokrajowców Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

14. Działalność popularyzująca naukę:

- Jestem autorem 4o i współautorem 5 opisów przypadków z zakresu elektroencefalografii i neurologii opublikowanych na łamach Medycyny Praktycznej Neurologii w latach 2011-2019

- Jestem twórcą platformy internetowej www.atlaseeg.pl, na której przedstawione są zapisy elektroencefalograficzne prawidłowej czynności mózgu, wzory EEG charakterystyczne dla poszczególnych chorób układu nerwowego, informacje na temat napadów i zespołów padaczkowych, leków

przeciwpadaczkowych oraz opisy ciekawych przypadków neurologicznych. Treść strony internetowej jest dostępna bezpłatnie dla wszystkich zainteresowanych padaczką i elektroencefalografią.

- Od 2009 roku jestem redaktorem merytorycznym Gazety o Padaczce oraz www.padaczka.net - platformy edukacyjnej dla lekarzy, prowadzonej przez Sanofi Aventis

- Jestem autorem informatora oraz serii miniwykładów dla pacjentów z padaczką w serwisie Medycyna Praktyczna dla Pacjentów – Neurologia

Podsumowanie dorobku naukowo-badawczego

- Mój dotychczasowy dorobek naukowy obejmuje łącznie 77 publikacji, w tym 20 prac oryginalnych (14 jako pierwszy autor), 9 prac poglądowych (8 jako pierwszy autor), 1 list do redakcji, 47 opisów przypadków.
- W 60 pracach jestem pierwszym autorem (w tym w 14 pracach opublikowanych w czasopismach z *Impact Factor*)
- Sumaryczna punktacja za prace oryginalne, poglądowe i opisy przypadków wynosi 32,99 IF; 435 MNiSW/KBN.
- Punktacja cyklu publikacji przedłożonych jako osiągnięcie naukowe wynosi 9,577 IF, 90 MNiSW/KBN.
- Po wyłączeniu prac wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego mój dorobek stanowi 23,413 IF; 345 MNiSW/KBN.
- Aktualna liczba cytowań moich prac (bez autocytowań) wynosi: 72; index Hirscha: 4 (na podstawie *Web of Science Core Collection – „Basic Search"* 1945-2019 z dn. 24.04.2019 r.)
- Jestem jedynym autorem dwóch monografii naukowych (50 pkt. MNiSW/KBN), autorem rozdziału w jednej monografii oraz autorem 5 prac popularno-naukowych.

Magdalena Boziek