

## RECENZJA

pracy na stopień doktora nauk medycznych lek. Anny Sztafińskiej „Wpływ leczenia przeciwastmatycznego na powysiłkowy skurcz oskrzeli u dzieci chorych na astmę”.

Astma jest heterogenną chorobą, którą charakteryzuje przewlekły stan zapalny dróg oddechowych, doprowadzający do występowania świszczącego oddechu duszności, uczucia ściskania w klatce piersiowej i kaszlu o zmiennej częstotliwości i nasileniu. Objawy związane są z różnego stopnia utrudnieniem przepływu powietrza wydychanego przez drogi oddechowe. Definicja modyfikowana wielokrotnie a przyjęta przez GINA w 2014 roku jest konsekwencją badań nad patogenezą zjawisk zachodzących w tej chorobie.

W codziennej praktyce klinicznej najbardziej przydatnym kryterium wykorzystywanym obecnie w ocenie astmy jest stopień jej kontroli, który uwzględnia nasilenie objawów i odpowiedź na leczenie. Dane epidemiologiczne wskazują na zwiększającą się liczbę zachorowań na astmę, co może być następstwem postępującego uprzemysłowienia coraz to większych obszarów naszego globu. Rozwój nauki pozwolił na poznanie oraz zrozumienie wielu mechanizmów rozwoju astmy i pozostałych chorób alergicznych.

Zaostrzenia astmy są najczęściej następstwem infekcji układu oddechowego, ekspozycji na alergeny czy wysiłek fizyczny. Rzadziej w grupie dziecięcej zaostrzenia występują po podaniu leków, pod wpływem stresu lub warunków atmosferycznych. Ważną rolę w patogenezie astmy odgrywają leukotrieny. Wykazano związek między występowaniem określonych alleli genów powiązanych z syntezą leukotrienów cysteinylowych a ciężkością przebiegu astmy. W badaniach wykazano też wpływ tych leukotrienów na proces remodelingu drzewa oskrzelowego. Próby modyfikowania syntezy oraz hamowania działania leukotrienów doprowadziły do zarejestrowania antagonisty receptora cystLT1 jakim jest montelukast sodu. Substancja ta wpływa hamująco na chemotaksję eozynofiliów, indukuje apoptozę, wpływa hamująco na uwalnianie innych cytokin prozapalnych.

Jedynymi lekami o udowodnionym działaniu przeciwzapalnym są glikokortykosteroidy. To one hamują wiele etapów odpowiedzi zapalnej w astmie, nie dopuszczają do napływu komórek zapalnych, hamują uwalnianie mediatorów zapalnych, zmniejszają nadreaktywność dróg oddechowych, zmniejszają liczbę nawrotów choroby, zapobiegają remodelingowi dróg

oddechowych.  $\beta_2$ -mimetyki podawane drogą wziewną odgrywają bardzo istotną rolę w diagnostyce i leczeniu astmy. Efektem ich działania na receptory  $\beta_2$ -adrenergiczne jest rozkurcz mięśni gładkich drzewa oskrzelowego.

Według Światowej Strategii Rozpoznawania, Leczenia i Prewencji Astmy (GINA) powysiłkowy skurcz oskrzeli jest wyrazem nadreaktywności oskrzeli. Jest wielokrotnie pierwszym objawem astmy u dzieci i nierzadko ostatnim, który ustępuje pod wpływem stosowanego leczenia. Jest wykorzystywany w doborze sposobu leczenia i wielkości stosowanej dawki leków. Do rozpoznania niezbędnym jest wykazanie obniżenia natężonej objętości wydechowej jednosekundowej po wysiłku fizycznym o co najmniej 10% w stosunku do wartości zbadanej przed wysiłkiem fizycznym. Występowanie tej dolegliwości może wiązać się z ograniczeniem aktywności ruchowej co w przypadku dzieci ma niekorzystny wpływ na dalszy ich rozwój.

W pracy lekarz Anna Sztafińska podjęła się oceny efektów leczenia dzieci z astmą i objawami powysiłkowego skurczu oskrzeli przy zastosowaniu wybranego leku glikokortykosteroidowego w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu astmy u dzieci i młodzieży.

Przedstawiona do recenzji rozprawa lekarz Anny Sztafińskiej ma typowy układ. W skład 13 rozdziałów wchodzi: wstęp, założenia i cel pracy, pacjenci i metody badań, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, wykaz piśmiennictwa, spis rycin, tabel i załączników oraz aneks zawierający szczegółowe tabele z wynikami badań.

Wstęp pracy zawiera aktualny stan wiedzy dotyczący tematu podjętych badań. Bardzo wnikliwie przedstawiono charakterystykę astmy u dzieci oraz jej epidemiologię. Omówiono cechy powysiłkowego skurczu oskrzeli, jego różnicowanie i możliwości diagnostyczne z wyraźnym rozdzieleniem metod farmakologicznych i nefarmakologicznych. W tej części pracy autorka opisała również, możliwości leczenia astmy ze szczególnym uwzględnieniem roli cyklezonidu w terapii u dzieci i młodzieży. Całość opracowana jest na podstawie dobrze dobranej, bardzo bogatej najnowszej literatury.

Cel pracy został jasno sprecyzowany. Autorka podjęła się ocenić skuteczność ośmiotygodniowego leczenia przeciwastmatycznego z zastosowaniem skojarzenia cyklezonidu z formeterolem lub montelukastem w czterech schematach leczenia u dzieci

chorych na astmę oskrzelową z objawami powysiłkowego skurczu oskrzeli. W swoim badaniu postanowiła ocenić wpływ różnych schematów leczenia na: przebieg kliniczny astmy ze szczególnym uwzględnieniem objawów powysiłkowych, maksymalne obniżenie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej mierzonej podczas wystandaryzowanej próby prowokacji oskrzeli wysiłkiem fizycznym i na stężenie tlenu azotu w powietrzu wydychanym.

Badania przeprowadzono w Oddziale Klinicznym Interny Dziecięcej i Alergologii III Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Do badań zakwalifikowano 80 dzieci w wieku od 12-18 lat, z astmą oskrzelową, które zgłaszały objawy powysiłkowego skurczu oskrzeli. Dzieci były pod opieką Poradni Alergologicznej WSS im M. Kopernika w Łodzi.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej RNN/66/10/KE z dnia 20.04.2010 roku i projekt jest współfinansowany przez Narodowe Centrum Nauki (UMO-2012/07/B/NZ5/02684).

Bardzo precyzyjnie i czytelnie przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia z badania oraz sam przebieg badania. Opisano stosowane w badaniu leki, schemat podawania i ich dawki. Badanie przeprowadzono pomiędzy majem 2013r. a czerwcem 2015r. Było ono randomizowane, przeprowadzono metodą podwójnej ślepej próby, kontrolowane placebo, przeprowadzone w trakcie czterech wizyt. Dołączona do pracy czytelna rycina nr 1 bardzo ułatwia zrozumienie przyjętego schematu badania. Na wizycie wstępnej, sprawdzono kryteria włączenia, informowano pacjentów i opiekunów o celu badania. Po przeprowadzeniu badania ogólnolekarskiego, poproszono by chorzy nie przyjmowali leków, które mogłyby zaburzyć wyniki planowanych badań na kolejnej wizycie. Na pierwszej wizycie wykonano wystandaryzowaną próbę prowokacji oskrzeli wysiłkiem fizycznym, przed i po próbie oznaczono stężenie tlenu azotu w powietrzu wydychanym. Pacjenci otrzymali do wypełnienia kartę samooceny objawów astmy. Na drugiej wizycie wykonano próbę prowokacji oskrzeli metacholiną, oceniono kartę samooceny a następnie losowo przydzielono chorego do jednej z czterech grup.

Wszyscy badani otrzymywali dwa razy lek w postaci aerozolu, dwa razy z turbuhalera i jeden raz wieczorem w płatku. Leki zaślepiono w aptece, przygotowano: cyklezonid 160 µg aeroszol, formeterol 9 µg turbuhaler i w płatkach montelukast oraz identycznie wyglądające preparaty placebo. Pierwsza grupa chorych otrzymała w leczeniu cyklezonid 160 µg 1 raz

dziennie rano, w pozostałych opakowaniach było placebo. Druga grupa chorych otrzymała cyklozonid 160 µg 2 razy, w pozostałych opakowaniach było placebo, trzecia grupa otrzymała w leczeniu cyklozonid 160 µg 1 raz dziennie rano oraz montelukast wieczorem, w pozostałych opakowaniach było placebo. Czwarta grupa chorych otrzymała cyklozonid 160 µg 1 raz dziennie rano, formetrol 9 µg 2 x dziennie a w pozostałych opakowaniach było placebo. Na trzeciej wizycie po 8 tygodniach leczenia powtórzono procedury badawcze z pierwszej wizyty.

W karcie samooceny nasilenie objawów dziennych i nocnych oceniano w skali od 0 do 3 punktów, również w tej samej skali oceniano użycie leków na żądanie. Powysiłkowy skurcz oskrzeli oceniano na podstawie objawów i spadku wartości FEV<sub>1</sub>.

Otrzymane wyniki opracowano statystycznie zakładając poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$  wykorzystując oprogramowanie StatSoft Statistica for Windows w wersji 8.0.

Całość wyników przedstawiono na 6 rycinach i 3 tabelach. Dodatkowym uzupełnieniem jest dokumentacja przedstawiona w załączniku obejmująca: tabele z wartościami badanych parametrów u poszczególnych pacjentów w każdej z czterech badanych grup.

Na podstawie przeprowadzonych badań i analiz statystycznych autorka ustaliła, że w grupie chorych leczonych cyklozonidem w dawce 320 µg zaobserwowano znamienny spadek stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym po prowokacji wysiłkiem.

Istotny spadek nasilenia objawów dziennych zaobserwowała w trzech grupach: leczonych cyklozonidem w dawce 160 µg, 320 µg i cyklozonidem w dawce 160 µg z dodatkiem formetrolu 9 µg.

Autorka wykazała również redukcję maksymelnego spadku FEV<sub>1</sub> podczas próby prowokacji oskrzeli wysiłkiem fizycznym, istotną statystycznie, u chorych leczonych cyklozonidem w dawce 320 µg, cyklozonidem w dawce 160 µg z dodatkiem formetrolu i cyklozonidem w dawce 160 µg z dodatkiem montelukastu.

W rozdziale poświęconym omówieniu wyników rozprawy lek. Anna Sztafińska podjęła interpretację uzyskanych własnych wyników w odniesieniu do badań innych autorów. W rzeczowy sposób uzasadniła wybór rodzaju preparatu glikokortkosteroidowego do badania podnosząc jego unikalne własności i cechy dające największą szansę na systematyczne przyjmowanie przez młodzież. Wykazała się umiejętnością krytycznego spojrzenia na własne

wyniki badań, a także bardzo dobrą znajomością aktualnego, bogatego piśmiennictwa dotyczącego tematu badań.

Całość kończą wnioski zgodne z celem pracy. Doktorantka stwierdza w nich, że zastosowanie cyklezonidu w dawce 320  $\mu\text{g}$  dało największe korzyści u chorych dzieci na astmę z objawami powysiłkowego skurczu oskrzeli, ośmiotygodniowe leczenie cyklezonidem w dawce 160  $\mu\text{g}$  w skojarzeniu z  $\beta_2$ -mimetykiem wpłynęło na zmniejszenie nasilenia objawów powysyłkowego skurczu oskrzeli potwierdzone w badaniu spirometrycznym po prowokacji wysiłkiem ale nie ma wpływu na nasilenie zapalenia w drogach oddechowych, skojarzone leczenie cyklezonidem i lekiem antyleukotrienowym lub  $\beta_2$ -mimetykiem o długim działaniu spowodowało ustąpienie objawów powysyłkowego skurczu oskrzeli u dzieci z ujemnym wynikiem testu, oraz że stosowanie cyklezonidem w dawce 160  $\mu\text{g}$  w skojarzeniu z lekiem antyleukotrienowym poprawia wartości  $\text{FEV}_1$  ale nie zmniejsza nasilenia objawów astmy i nie różni się istotnie od stosowanego cyklezonidu w dawce 160  $\mu\text{g}$  w monoterapii.

Rozprawę kończy syntetyczne streszczenie w języku polskim i angielskim. W załączonym spisie piśmiennictwa wykazano 176 pozycji, są to pozycje najnowsze, znaczna część z ostatnich 5 lat, które umiejętnie wykorzystano w tekście rozprawy.

Autorka rozprawy nie ustrzegła się przed drobnymi błędami edytorskimi, brak danych w tabeli 1 dotyczących wieku badanych dzieci. W wykazie skrótów - Międzynarodowy Komitet Olimpijski „MKOL” ma poprawny skrót MKOI, NaCl w mojej ocenie jest wzorem chemicznym powszechnie znanym a nie skrótem. Inaczej niż w przyjętym dość powszechnie schemacie podpisy umieszczono nad rycinami. W rozdziale wyniki krótkie opisy wyników przedstawionych na rycinach spowodowałyby większą czytelność rozdziału.

Wskazane z obowiązku recenzenta drobne błędy edytorskie nie mają wpływu na **bardzo wysoką ocenę** przedstawionej mi do recenzji pracy.

Rozprawa jest oryginalnym, dobrze zaprojektowanym i skrupulatnie przeprowadzonym badaniem, gdzie zastosowano innowacyjne podejście do oceny efektów leczenia. Autorka rozprawy wykazała się dużą wiedzą teoretyczną w zakresie prowadzonego badania, samodzielnie rozwiązała postawione w projekcie zadania badawcze. Wyniki pracy wskazują

na konieczność doboru metod leczenia w różnych grupach chorych na astmę i wskazują możliwości doboru leków.

**Przedstawiona do oceny praca spełnia warunki stawiane rozprawom na stopień doktora. Mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. Anny Sztafińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Jednocześnie, z uwagi na oryginalne, bardzo dobrze zaprojektowane i skrupulatnie przeprowadzone badanie, wnikliwą i innowacyjną ocenę efektów leczenia pacjentów w badanych grupach, praktyczne możliwości wykorzystania uzyskanych wyników podjętego badania, wnoszę o wyróżnienie recenzowanej rozprawy.

Dr hab. n. med. BOLESŁAW KALICKI  
specjalista chor. dr. dzieci  
76/7743

