

Łódź, dnia 30.12.2016

OCENA ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

lek. Anny Sztafińskiej

**„Wpływ leczenia przeciwastmatycznego na powysiłkowy skurcz oskrzeli
u dzieci chorych na astmę”**

Przedstawiona mi do recenzji dysertacja dotyczy ważnego tematu, jakim jest ocena nowoczesnego leczenia przeciwastmatycznego na podstawie wpływu na powysiłkowy skurcz oskrzeli u dzieci chorych na astmę.

Astma oskrzelowa jest chorobą niejednorodną, w której zazwyczaj występuje przewlekły, choć o zmiennym nasileniu stan zapalny w drogach oddechowych. Choroba przebiega z okresami zaostrzeń i remisji. Charakterystyczne objawy astmy to świszczący oddech, duszność, uczucie ucisku w klatce piersiowej, kaszel oraz zmienne ograniczenie wydechowego przepływu powietrza. Nasilenie objawów oraz przebieg choroby mogą być zmienne w czasie. Dane epidemiologiczne zarówno międzynarodowe, jak i ogólnopolskie oraz lokalne wskazują na wzrost rozpoznawania astmy oskrzelowej w ostatnich latach, również u dzieci i młodzieży. Może to być wynikiem postępującej urbanizacji i industrializacji wielu regionów świata, w tym również Polski, co w sposób rzeczywisty prowadzi do zwiększenia zapadalności na choroby związane z alergią, jak i może wynikać ze wzrostu wiedzy medycznej oraz udoskonalenia postępowania diagnostycznego. Wzrost zapadalności na astmę wśród dzieci i młodzieży może też być związany z coraz częstszym występowaniem nadwagi i otyłości w tej grupie wiekowej. Etiologia astmy jest wieloczynnikowa, a w jej patogenezie odgrywają rolę zarówno czynniki osobnicze, jak i środowiskowe.

Jednym z czynników wyzwalających objawy astmy oskrzelowej jest wysiłek fizyczny. Ocenia się, że u dzieci chorujących na astmę powysiłkowy skurcz oskrzeli jest częsty, bowiem dotyczy od 40-90% pacjentów. Natomiast u młodzieży odsetek ten jest niższy i wynosi od 7 do 19%. Według światowej organizacji powołanej do Strategii Rozpoznawania,

Leczenia i Prewencji Astmy (GINA - ang. Global Initiative for Asthma) powysiłkowy skurcz oskrzeli jest jedną z postaci nadreaktywności oskrzeli.

Występowanie skurczu powysiłkowego u dzieci i młodzieży jest problemem, utrudniającym naturalną aktywność fizyczną w tym wieku, co jest niezbędne do prawidłowego rozwoju. Bardzo ważnym aspektem leczenia astmy jest doprowadzenie do sytuacji jej kontroli w warunkach normalnej aktywności dzieci i młodzieży w tym również zapewniania możliwości ćwiczeń fizycznych, udziału w zajęciach i rywalizacjach sportowych w maksymalnym stopniu. Wpływ na zaostrzenia astmy mają nie tylko infekcje układu oddechowego czy ekspozycja i reakcja na alergeny, ale także wysiłek fizyczny. Wysiłek fizyczny u dzieci często indukuje objawy skurczu oskrzeli i konstelacja tych zdarzeń może być pierwszym sygnałem do rozpoznania astmy w tej grupie wiekowej. Jednocześnie właściwa ocena powysiłkowego skurczu oskrzeli (zmniejszenie o 10 % natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej w stosunku do jej wartości przed wysiłkiem) jest dobrym parametrem służącym zarówno do identyfikacji choroby, jak i do oceny skuteczności terapii astmy.

Wybór tematu pracy doktorskiej jest więc bardzo trafny. Uzasadnieniem do podjęcia badań będących przedmiotem tej dysertacji jest fakt, że doktorantka stosując bardzo nowoczesne schematy leczenia astmy oceniła ich skuteczność na podstawie świetnie dobranych testów diagnostycznych, co warunkuje ich obiektywność i może wpływać na uzasadnienie ich stosowania w codziennej praktyce lekarskiej w opiece nad dziećmi z astmą.

Badania przeprowadzono w oparciu o zgodę Komisji Bioetycznej RNN/66/10/KE z dnia 20.04.2010 roku. Finansowanie projektu zostało zapewnione przez Narodowe Centrum Nauki (UMO-2012/07/B/NZ5/02684).

Praca ma typowy układ dla rozpraw doktorskich. Składa się z 13 rozdziałów obejmujących wstęp, założenia i cel pracy, opis badanych grup pacjentów oraz metod, prezentację wyników, dyskusję i wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, a także wykaz piśmiennictwa, załączniki, spis tabel, rycin i załączników oraz aneks, w którym Doktorantka przedstawia tabele z dodatkowymi bardzo szczegółowymi wynikami analizowanych grup pacjentów. Praca obejmuje łącznie ze spisem piśmiennictwa, rycin i tabel oraz wspomnianym aneksem łącznie 112 stron wydruku komputerowego, jest napisana przejrzysto i bardzo starannie.

W załącznikach zawarte są wzory kart samooceny objawów choroby i wzory kart diagnostycznych w zakresie pomiaru stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym (FENO) wraz z normami odpowiednimi dla wieku oraz wzór karty diagnostycznej próby

nadreaktywności oskrzeli indukowanej wysiłkiem fizycznym, co bardzo przejrzysto uwidacznia poprawność metodologii przeprowadzonych badań. Należy podkreślić prawidłowe proporcje głównych rozdziałów rozprawy: 12 stron cele, pacjenci i metodyka, 12 stron poświęcono wynikom i 12 stron stanowi dyskusja.

Materiał przedstawiony we wstępie jest nieco bardziej obszerny (29 stron), ale też i bardzo rzeczowy. Autorka w zwięzły sposób przedstawia obecne zasady rozpoznawania i leczenia astmy oskrzelowej, ze szczególnym uwzględnieniem kluczowych obszarów tematycznych stanowiących podstawę przeprowadzonych badań. Ogromną wartość dysertacji stanowią także znakomicie opisane, wielokierunkowe i złożone mechanizmy, które przyczyniają się do powysiłkowego skurczu oskrzeli. Rozbudowane omówienie roli diagnostycznej powysiłkowego skurczu oskrzeli, jako narzędzia monitorującego odpowiedź na leczenie astmy, wybranymi, nowoczesnymi preparatami jest jak najbardziej uzasadnione. Podobnie, jak szczegółowe omówienie współczesnych leków stosowanych w kontroli i leczeniu astmy, zwłaszcza tych których ocena jest następnie tematem podjętych badań (cyklezonid, montelukast i formoterol). Z wielką erudycją w oparciu o najnowsze dane z piśmiennictwa opisane są patomechanizmy astmy oraz oddziaływanie leków na poziomie biomolekularnym. Ta część rozdziału ten jest napisana w oparciu o najnowsze dane z piśmiennictwa i dobrze uzasadnia podjęcie tematu badawczego.

Celem badania, przeprowadzonego u dzieci chorych na astmę oskrzelową z powysiłkowym skurczem oskrzeli, była ocena skuteczności ośmiotygodniowego leczenia przeciwastmatycznego z zastosowaniem cyklezonidu, formoterolu i montelukastu sodu w różnych schematach. Ocena była przeprowadzona na podstawie analizy wpływu leczenia na przebieg kliniczny astmy oraz pomiaru maksymalnego obniżenia natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej, a także obliczeń pola pod krzywą wydechową przepływ-objętość mierzonego podczas wystandaryzowanej próby prowokacji oskrzeli wysiłkiem fizycznym oraz wpływu leczenia na stężenie tlenu azotu w powietrzu wydychanym.

Materiał badawczy (80. dzieci obojga płci w wieku 12-18 lat chorujących na astmę oskrzelową, zgłaszających objawy powysiłkowe) został bardzo starannie dobrany i przedstawiony z uwzględnieniem precyzyjnie opisanych i właściwie dobranych kryteriów włączenia i wykluczenia. Metodyka badań jest nowoczesna, szczegółowo opisana. Ocena badanych schematów terapii została zaplanowana zgodnie z najwyższymi standardami (próba podwójnie zaślepią, kontrolowana placebo). Schemat przeprowadzenia badania został dokładnie omówiony w tekście i dodatkowo przedstawiony czytelnie na rycinie). Dobór metod statystycznych i obliczeń wskazuje na świetną znajomość odpowiednich testów

i umiejętności ich interpretacji. W badaniu, przeprowadzonym u dzieci chorych na astmę, u których pomimo przewlekłego leczenia lekiem przeciwzapalnym występowały objawy powysiłkowe, lekarz Anna Szafrńska dokonała oceny skuteczności różnych schematów leczenia, stosowanego przez 8 tygodni.

U wszystkich pacjentów został zastosowany cyklezonid, stosowany w różnych dawkach lub połączeniach z innymi lekami. Schemat zastosowanego leczenia stanowił podstawę podziału badanych pacjentów na 4 grupy: cyklezonid podawany w monoterapii w dobowej dawce 160 μg (grupa Cic 160) lub 320 μg (grupa Cic 320), bądź w dawce 160 μg w leczeniu skojarzonym z formoterolem (grupa Cic+LABA) lub montelukastem sodu (grupa Cic+LTRA). Doktorantka oceniła wpływ leczenia na objawy kliniczne ze szczególnym uwzględnieniem objawów powysilkowych, maksymalnego obniżenia natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) w wystandaryzowanej próbie prowokacji wysiłkiem fizycznym oraz na stężenie tlenu azotu w powietrzu wydychanym.

Wyniki przedstawione są bardzo czytelnie, chociaż w przypadku rycin podpisy winny być umieszczone pod, a nie jak są, nad rycinami.

Autorka wykazała, że u dzieci chorych na astmę oskrzelową, z objawami powysilkowymi (kaszel, świszczący oddech, duszność czy uczucie ucisku w klatce piersiowej), ośmiotygodniowe leczenie cyklezonidem w dawce dobowej 320 μg , cyklezonidem w dawce 160 μg w połączeniu z formoterolem, ale również cyklezonidem w dawce dobowej 160 μg w monoterapii, redukuje codzienne objawy astmy.

W odniesieniu do zmian w zakresie parametru FEV1 badanego w teście prowokacji oskrzeli wysiłkiem fizycznym, istotne statystycznie zmniejszenie maksymalnego obniżenia FEV1 uzyskano w grupach leczonych cyklezonidem w dawce 320 μg , cyklezonidem w dawce 160 μg w połączeniu z formoterolem oraz cyklezonidem w dawce 160 μg w połączeniu z montelukastem sodu. Jednak istotne zmniejszenie stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym zaobserwowano tylko w grupie lezonej cyklezonidem w dawce dobowej 320 μg .

Dyskusja jest oparta o bogate piśmiennictwo, przeprowadzona bardzo dojrzałe i kompetentnie z dystansem w odniesieniu do własnych wyników i ich implikacji. Prawie wszystkie pozycje literatury stanowią doniesienia z ostatnich lat.

Autorka sformułowała prawidłowo i z należytą ostrożnością wnioski, wynikające z przeprowadzonych badań, które odpowiadają celom pracy. Wykazała, że zastosowanie cyklezonidu w dawce 320 μg dało największe korzyści u chorych dzieci na astmę z powysilkowym skurczem oskrzeli, ośmiotygodniowe leczenie cyklezonidem w dawce 160

μg w skojarzeniu z β_2 -mimetykiem wpływa na zmniejszenie nasilenia objawów powysiłkowego skurczu oskrzeli potwierdzone w badaniu spirometrycznym po prowokacji wysiłkiem, ale nie ma wpływu na nasilenie zapalenia w drogach oddechowych. Z kolei skojarzone leczenie cyklezonidem i lekiem antyleukotrienowym lub β_2 -mimetykiem o długim działaniu spowodowało ustąpienie objawów powysiłkowego skurczu oskrzeli u dzieci z ujemnym wynikiem testu, oraz że stosowanie cyklezonidu w dawce $160 \mu\text{g}$ w skojarzeniu z lekiem antyleukotrienowym poprawia wartości FEV1, ale nie zmniejsza nasilenia objawów astmy i nie różni się istotnie od stosowanego cyklezonidu w dawce $160 \mu\text{g}$ w monoterapii.

Podsumowując, lekarz Anna Sztafińska wykazała, że leczenie cyklezonidem jest skuteczne u dzieci chorych na astmę oskrzelową z objawami powysiłkowego skurczu oskrzeli, a podwojenie dawki cyklezonidu poprawia kontrolę astmy i powoduje ustąpienie objawów powysiłkowych. Potwierdziła także zmniejszenie nasilenia zapalenia w drogach oddechowych pod wpływem leczenia cyklezonidem w dawce dobowej $320 \mu\text{g}$, co ma szczególne znaczenie u dzieci chorych na astmę. Największe korzyści kliniczne u dzieci z rozpozną astmą i powysiłkowym skurczem oskrzeli odnosi zastosowanie cyklezonidu w dawce dobowej $320 \mu\text{g}$.

Praca ma charakter nowatorski i przynosi nowe dane, użyteczne zarówno dla wczesnej diagnostyki oraz odpowiedniego leczenia i kontrolowania choroby.

Rozprawa jest napisana bardzo ładnym, lekkim i zrozumiałym językiem, co bardzo ułatwia jej czytanie i przyswajanie.

Dysertacja ma charakter nowatorski i przynosi nowe dane, użyteczne zarówno dla poznania patogenezy niedokrwistości w NChZJ, jak i wyboru odpowiedniego postępowania terapeutycznego.

Drobne uwagi, które umieściłam w recenzji nie mają charakteru krytycznego i nie wpływają na zasadniczą, niezwykle pozytywną ocenę całej pracy.

Z uwagi na wysoką wartość i nowatorski charakter badań, a także ich znakomite opracowanie i przedstawienie przedstawiam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu w Łodzi wniosek o dopuszczenie lekarz Anny Sztafińskiej do dalszych etapów obrony zakończonych nadaniem stopnia doktora nauk medycznych, a także proponuję jej wyróżnienie.

elbiche elusaniowa