

904
Zapoznałam się z recenzją
Monika Brunel 13. 11. 2020
Prof. zw. dr hab. med. Janusz Czajkowski Łódź, 20.10.2020r
Emer. Prof. Uniwersytetu Medycznego
w Łodzi

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek.
Magdaleny Gumińskiej nt. „Specyfika obrazu klinicznego i
leczenia jaskry w przebiegu orbitopatii Gravesa i Basedowa”.

Orbitopatia tarczycowa to autoimmunologiczna, zapalna choroba tkanek miękkich oczodołu. Występuje w około 25 do 50% osób z chorobą Gravesa i Basedowa. Natomiast podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe (cwg) w tym schorzeniu pojawia się w wysokim odsetku chorych i może sięgać nawet dwudziestu kilku procent, co w konsekwencji prowadzić może do powstania neuropatii jaskrowej (13% chorych) a nawet nieodwracalnej ślepoty zaatakowanego oka. Jest więc niezwykle ważnym objawem, który niestety nie został uwzględniony w żadnej klasyfikacji ciężkości stanu chorobowego orbitopatii tarczycowej. Dlatego doktorantka opracowała własny, udoskonalony podział orbitopatii Gravesa-Basedowa z uwzględnieniem wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego i jego wpływu na przebieg schorzenia. Jest to niewątpliwie innowacyjna myśl autorki o bardzo dużym znaczeniu praktycznym.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska zawiera 151 stron wydruku komputerowego z 51 tabelami i 18 rycinami. Uzupełniają je wykresy. Ułatwieniem zrozumienia tekstu jest dołączony spis skrótów używanych w pracy. W swojej rozprawie autorka powołuje się na 176 pozycje piśmiennictwa, w większości anglojęzycznego, ale cytuje również 25 prac polskich autorów w tym klasyczne podręczniki akademickie. Rozprawa została podzielona na 12 rozdziałów, w układzie klasycznym, wzbogaconą o objaśnienia stosowanych w pracy skrótów, co ułatwia czytającemu śledzenie myśli doktorantki, a ponadto na końcu dysertacji streszczenie w języku angielskim, spisy tabel, rycin i wykresów. Objętość rozdziałów nie budzi zastrzeżeń.

W bardzo rozbudowanym, ale ciekawie przedstawionym i dobrze przemyślanym wstępie, doktorantka szczegółowo omówiła, w oparciu o znaczące prace opublikowane w renomowanych czasopismach z dziedziny okulistyki, endokrynologii i immunologii, charakterystykę choroby Gravesa i Basedowa, specyfikę jej obrazu klinicznego i przebieg orbitopatii. Zwraca również uwagę na klasyfikację zmian ocznych, aktywność

orbitopatii tarczycowej jak również nasilenie choroby, powołując się na Europejską Grupę do spraw orbitopatii Gravesa (EUGOGO) i Klasyfikację Amerykańskiego Towarzystwa Tyreologicznego (NOSPECS). Ponieważ orbitopatia Graves-Basedowa charakteryzuje się niezależnym od nadczynności tarczycy przebiegiem klinicznym, bardzo ważnym problemem w codziennej praktyce leczniczej jest prawidłowe prowadzenie nadczynności tarczycy, które zapobiega rozwojowi zmian ocznych.

Tak opracowany wstęp dobrze wprowadza czytającego w zawile zagadnienia związane z chorobą Gravesa-Basedowa i orbitopatią tarczycową.

Niestety, nie wiemy kiedy podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe w orbitopatii tarczycowej doprowadza do jaskry wtórnej otwartego kąta, a kiedy tylko do nadciśnienia ocznego. Wiemy, że w chorobie Gravesa-Basedowa dochodzi do wzrostu ciśnienia w oczodole, co przekłada się na podwyższenie ciśnienia w żyłach nadtwardówki, utrudniając odpływ żylny i limfatyczny z gałki ocznej. Jest to spowodowane rozrostem tkanki tłuszczowej oraz zwiększoną masą mięśni gałkoruchowych w sztywnej, kostnej przestrzeni oczodołu. Pojawia się więc problem wyboru terapii ogólnoustrojowej i miejscowej w celu obniżenia ciśnienia w gałce ocznej. Zainteresowało to doktorantkę i zainicjowało podjęcie opracowania tematu jak najskuteczniej obniżyć ciśnienie wewnątrzgałkowe w przebiegu orbitopatii Gravesa-Basedowa.

Celem pracy lek. Magdaleny Gumińskiej było więc:

1. Ocena skuteczności miejscowego leczenia hipotensyjnego z użyciem leku z grupy prostaglandyn oraz leku złożonego będącego połączeniem α_2 -mimetyku z β -blokerem w terapii nadciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z orbitopatią w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa.

2. Porównanie skuteczności miejscowego leczenia hipotensyjnego z użyciem leku z grupy prostaglandyn oraz leku złożonego będącego połączeniem α_2 -mimetyku z β -blokerem do grupy kontrolnej bez miejscowego leczenia hipotensyjnego w terapii nadciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z orbitopatią w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa.

3. Ocena skuteczności ogólnoustrojowej steroidoterapii według schematu EUGOGO w leczeniu nadciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z orbitopatią w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa.

4. Wybór optymalnego leczenia obniżającego ciśnienie wewnątrzgałkowe w przebiegu orbitopatii u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa.

5. Ocena tolerancji miejscowej leków obniżających ciśnienie wewnątrzgałkowe w fazie aktywnej u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa.

Są to bardzo ambitne cele o niezwykle istotnym znaczeniu nie tylko naukowym, ale przede wszystkim praktycznym, mogącym uratować wzrok chorego.

Badania prospektywne przeprowadziła doktorantka w Klinice Okulistyki i Rehabilitacji Wzrokowej II Katedry Chorób Oczu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w okresie od czerwca 2011 roku do czerwca 2013 roku. Do badań zakwalifikowano 172 oczu u 86 chorych w wieku od 29 do 73 lat (śr. 54,91 +/- 8,25), w tym 25 mężczyzn i 61 kobiet, leczonych w Klinice Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z orbitopatią Gravesa-Basedowa i ciśnieniem wewnątrzgałkowym równym lub wyższym od 25 mmHg.

Projekt badawczy uzyskał zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej UM.

W ocenie narządu wzroku określano: ostrość wzroku, zdolność rozpoznawania barw, reakcje źrenic na światło, badanie przedniego odcinka oka z oceną ewentualnych zmian zapalnych, badanie dna oka po mydriazie, pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego aplanacyjnym tonometrem Goldmanna w pozycji siedzącej, pachymetrię, gonioskopię, pomiar wytrzeszczu egzoftalmometrem Hertla, zakres ruchomości gałek ocznych w 4 kierunkach (pole patrzenia), ocenę orbitopatii wg skali CAS, ale w modyfikacji własnej, która wprowadza ocenę wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Liczba ocenianych parametrów świadczy o wyjątkowo dokładnej analizie licznych parametrów klinicznych charakteryzujących złożony mechanizm orbitopatii tarczycowej.

Autorka podzieliła chorych, dobranych losowo, na trzy podgrupy:

I – 20 chorych z orbitopatią tarczycową, którzy otrzymywali prostaglandynę (latanoprost) w kroplach do worka spojówkowego 1 raz dziennie wieczorem o godzinie 20.00.

II – 20 chorych z orbitopatią Graves-Basedowa, którym podawano miejscowo preparat złożony z brymonidyny z tymololem (Combigan) 2 razy dziennie w godzinach 9.00 i 16.00.

III – 46 chorych z orbitopatią tarczycową bez leczenia hipotesyjnymi kroplami do worka spojówkowego, ale otrzymywali oni dożylnie steroidy i którą traktowano jako grupę kontrolną w odniesieniu do podgrup I i II.

Analiza statystyczna wykazała właściwy dobór chorych do poszczególnych podgrup, które wykazały zgodność odnośnie płci i wieku.

Kryteria włączenie do grup badanych to wiek powyżej 18 roku życia i ciśnienie wewnątrzgałkowe równe lub przekraczające 25 mmHg, po uwzględnieniu wyniku pachymetrii. Związane to było z tym, że w licznych badaniach udowodniono, że wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego do 26 mmHg lub powyżej, powoduje 12-krotnie zwiększenie ryzyka powstania jaskry w porównaniu z osobami z ciśnieniem wewnątrzgałkowym w granicach przyjętej normy (do 21 mmHg).

Okres obserwacji pacjentów trwał 12 tygodni. Wszyscy chorzy otrzymywali ponadto steroidoterapię dożylną według schematu podanego przez EUGOGO, początkowo przez 6 tygodni 0,5 mg metyloprednizolonu cotygodniowo, następnie 0,25 mg tego leku przez następnych 6 tygodni. Kontrole okulistyczne wykonywane były po 6 i 12 tygodniach.

Statystyczna analiza porównawcza pomiędzy grupą I (chorzy leczeni prostaglandyną) a podgrupą II (leczeni preparatem złożonym (Combigan) a podgrupą III (bez kropli do oczu) za pomocą testu Kruskala-Wallisa wykazała, że:

1. Różnice wieku, BMI i czasu trwania orbitopatii nie były istotne statystycznie, co świadczy o dobrze dobranych podgrupach badawczych ($p=0,954$, $p=0,851$ i $p=0,851$).

2. Różnice parametru EXO (wytrzeszczu gałek ocznych) również nie były istotne statystycznie.

3. Różnice ciśnienia wewnątrzgałkowego na wizycie kwalifikującej do badań nie były istotne statystycznie w OP, natomiast w OL cwg było statystycznie znamienne wyższe w podgrupach I i II w odniesieniu do III.

4. Na końcowej wizycie średnia wartość cwg w OP obniżyła się o 35,7% i wynosiła 17,20 mmHg \pm 3,61 mmHg w podgrupie I a w II o 28,2% i wynosiła 19,25 mmHg \pm 2,0 mmHg. W podgrupie III (bez leczenia miejscowego) obniżyła się o 17,6% i wynosiła 21,80 mmHg \pm 4,98 mmHg

5. W OL analogicznie do OP:

a) w podgrupie I – ciśnienie wewnątrzgałkowe obniżyło się o 39,1% do wartości 16,70 mmHg \pm 3,88 mmHg a

b)w podgrupie II o 28,2% do 19,70mmHg +/- 2,41 mmHg
c)w podgrupie III (porównawczej), po samym leczeniu ogólnie podawanymi steroidami, obniżyło się o 17,6% i wynosiło 21,80 mmHg +/- 4,98 mmHg.

Analiza porównawcza pomiędzy podgrupami I, II i III, za pomocą testu Kruskala-Wallisa i testu Duana wykazała, że różnice ciśnienia wewnątrzgałkowego na wizycie końcowej między podgrupami były istotnie statystycznie niższe w podgrupie I (leczonych prostaglandyną) w odniesieniu do podgrupy III w obu oczach ($p=0,001$). Ciśnienie wewnątrzgałkowe w podgrupie II było niższe w porównaniu do podgrupy III, ale nie było ono istotne statystycznie ($p=0,140$ i $0,593$).

Przemyślany dobór preparatów przeciwjaskrowych, łączących skuteczność terapeutyczną z bezpieczeństwem stosowania zapewniło chorym komfort leczenia i minimalną liczbę objawów niepożądanych.

Na podstawie uzyskanych wyników, autorka wyciągnęła 5 logicznych wniosków. Są one sformułowane jasno i w pełni odpowiadają celom pracy, wynikającym z uzyskanych wyników. Mają one bardzo duże znaczenie poznawcze i praktyczne:

- 1.Zastosowanie miejscowej farmakoterapii w postaci kropli zawierających latanoprost lub preparat złożony z brymonidyny i tymololu jest skuteczne w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z orbitopatią w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa.
- 2.Zastosowanie kropli ocznych zawierających latanoprost lub preparat złożony brymonidyny i tymololu w połączeniu ze steroidoterapią ogólnoustrojową u pacjentów z orbitopatią w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe bardziej skutecznie niż zastosowanie samej steroidoterapii ogólnoustrojowej.
- 3.Krople oczne zawierające latanoprost obniżają ciśnienie wewnątrzgałkowe bardziej skutecznie niż krople zawierające preparat złożony brymonidyny i tymololu u pacjentów z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym w przebiegu orbitopatii w chorobie Gravesa-Basedowa.
- 4.Zastosowanie samej steroidoterapii ogólnoustrojowej jest skuteczne w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego u niektórych pacjentów z orbitopatią w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa.
- 5.Zastosowanie miejscowej farmakoterapii w postaci kropli ocznych zawierających latanoprost lub preparat złożony brymonidyny i tymololu do obniżania ciśnienia

wewnątrzgałkowego u pacjentów z orbitopatią w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa jest dobrze tolerowane i nie wywołuje poważnych objawów ubocznych.

Należy podkreślić, że w przeprowadzonych badaniach autorka uzyskała szereg bardzo interesujących danych, z punktu widzenia klinicznego, które posłużą w przyszłości jako wskazówki w leczeniu nie tylko podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego w przebiegu orbitopatii tarczycowej.

Uzyskane wyniki poddała doktorantka bardzo szczegółowej analizie statystycznej. Oprócz klasycznych parametrów statystycznych, gdy cechy występowały cechy niemierzalne opisywano je testami niezależności χ^2 oraz testem t-Studenta i U Manna-Whitneya. Ponadto w pracy wykorzystano nowoczesne testy Anova, Kruskala-Wallisa i Dunna. Opracowania statystyczne wykonano programem Statistica 13,0 i Exel 2013. Tak dobrana, nowoczesna i szczegółowa analiza statystyczna doskonale uwiarygodnia wartość uzyskanych wyników.

Dyskusja jest wyróżniającą częścią pracy i świadczy o dojrzałości naukowej, dużej wiedzy w omawianym temacie a równocześnie pasji badawczej doktorantki. Poddała ona krytycznej ocenie uzyskane przez siebie wyniki w rzeczowej formie i przedyskutowała je z uzyskanymi przez innych badaczy.

Praca napisana jest ładnym polskim językiem i posiada bogatą i przekonującą dokumentację przede wszystkim statystyczną. Jest niewątpliwie samodzielnym dorobkiem naukowym doktorantki o ważnym znaczeniu klinicznym i praktycznym.

Nieliczne usterki metodologiczne w spisie piśmiennictwa omówiłem z doktorantką. Są to drobne przeoczenia, które w żadnej mierze nie ujmują wartości pracy a przytaczam je jedynie z obowiązku recenzenta.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa lek. **Magdaleny Gumińskiej** „Specyfika obrazu klinicznego i leczenia jaskry w przebiegu orbitopatii Gravesa i Basedowa” spełnia wymogi stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych. W związku z tym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. **Magdaleny Gumińskiej** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie ze względu na innowacyjne wprowadzenie analizy pomiaru ciśnienia wewnątrzgałkowego jako niezwykle ważnego objawu do oceny ciężkości stanu chorobowego w

orbitopatii w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa, który nie został uwzględniony w żadnej z klasyfikacji tej orbitopatii, jak również niezwykle rzetelnie przeprowadzonych, wielokierunkowych badań okulistycznych analizowanych chorych stawiam **wniosek o wyróżnienie pracy doktorskiej.**

Janusz Czajkowski

.....
Prof. zw. dr hab. med. Janusz Czajkowski