



O C E N A

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych mgr Moniki Marko
pt. „*Ocena skuteczności Calmapherolu S.C w maści u pacjentów chorych
na atopowe zapalenie skóry*”

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest jednym z najczęstszych schorzeń skóry, którego liczba wciąż wzrasta. Choroba cechuje się przewlekłym i nawrotowym przebiegiem, obecnością na skórze zmian o charakterze wyprysku oraz bardzo dokuczliwym świądem. Złożony patomechanizm choroby obejmuje uwarunkowania genetyczne, czynniki środowiskowe, zaburzenia mikrobiomu oraz zaburzenia immunologiczne.

Dotychczas nie dysponujemy metodami terapeutycznymi, które pozwalają na całkowite wyleczenie choroby. Podejmowana terapia ma za zadanie uzyskanie jak najdłuższych remisji zmian zapalnych i ustąpienie świądu, a tym samym poprawę jakości życia chorego. Z uwagi na przewlekły charakter AZS, w wyborze metody leczenia należy brać pod uwagę zarówno skuteczność, jak również bezpieczeństwo w perspektywie długofalowej. U większości chorych, głównie u dzieci, u których AZS przebiega w sposób łagodny lub umiarkowany zalecane jest leczenie miejscowe.

Pomimo wielu istniejących metod terapii (emolienty, mokre opatrunki-WWT, miejscowe glikokortykosteroidy - mGKS, miejscowe inhibitory kalcyneuryny - mIK, antyseptyki, antybiotyki, fototerapia, eliminacja czynników drażniących, edukacja pacjenta) liczba dostępnych preparatów miejscowych do leczenia tej przewlekłej choroby jest bardzo ograniczona.

Podstawą leczenia zmian zapalnych są mGKS. Inhibitory kalcyneuryny nie powinny być stosowane poniżej drugiego roku życia a u pozostałych pacjentów mIK stanowią drugą linię terapii. Glikokortykosteroidy można stosować tylko przez ściśle określony czas a podczas długotrwałej kuracji ich działanie staje się mniej efektywne (tachyfilaksja). Wprowadzenie nowych, bezpiecznych, miejscowych preparatów do leczenia tej przewlekłej choroby jest niezbędnie konieczne.

Dotkliwy brak nowych miejscowych preparatów do leczenia dzieci z AZS sprawia, że podjęty przez Doktorantkę ambitny problem badawczy, związany z badaniem skuteczności Calmapherolu S.C w maści u pacjentów chorych na AZS jest w pełni uzasadniony i aktualny.

Oceniana praca cechuje się dużą starannością edytorską, obejmuje **115 stron** formatu A4, w tym 4 strony spisu treści, rycin i tabel, 3 strony używanych skrótów i akronimów, 1 strona spisu publikacji związanych z pracą, 12 stron zawierających **141 pozycji aktualnego piśmiennictwa, 22 tabele, 16 rycin** i 2 stron załączników (podsumowanie wiadomości o emolientach, oświadczenie autora rozprawy doktorskiej).

Układ pracy jest typowy dla rozprawy doktorskiej i zawiera: wstęp, założenia, cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusję, wnioski, streszczenie oraz piśmiennictwo.

We wstępie Autorka wprowadza czytelnika w tematykę podjętego problemu badawczego, wyczerpująco opisując epidemiologię, patofizjologię choroby, mechanizm powstawania świądu, rolę filagryny, fenotypy i endotypy AZS, diagnostykę oraz stosowane metody oceny stanu zapalnego i świądu, a także bardzo dokładnie aktualne metody terapii AZS.

W **założeniach** Autorka omówiła istotne znaczenie emolientów w leczeniu AZS, podkreślając, że ich regularne stosowanie, również w okresach bezobjawowych, przywraca działanie uszkodzonej bariery naskórkowej, ograniczając wnikanie czynników drażniących i alergenów. Ostatnio zaleca się stosowanie tzw. emolientów plus, wzbogaconych o naturalne składniki o właściwościach przeciwzapalnych. W porównaniu z licznymi składnikami emolientów pochodzenia roślinnego, sole

cholinowe glycerofosfoinozytolu GPI nie były dotychczas szeroko stosowane, co czyni je stosunkowo nowym składnikiem, który wymaga badań.

Celem pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa w zmniejszaniu nasilenia objawów AZS emolientu zawierającego sól cholinową GPI w porównaniu z emolientem bez tego dodatku. Autorka oceniała działanie przeciwświądowe badanego preparatu, analizowała regularność jego stosowania a także badała preferencje pacjentów dotyczące cech preparatów emolientowych takich jak konsystencja, rozprowadzalność, wchłanianiałość, wydajność oraz ich skuteczność terapeutyczną.

W rozdziale **materiał i metody** Autorka opisała badanie oparte na wcześniej przygotowanych kwestionariuszach z szablonami do rejestrowania danych zebranych podczas wywiadu i oceny klinicznej z odpowiednimi skalami oceny AZS (EASI, TIS, VAS i Czteropunktowy Kwestionariusz Oceny Świądu) przeprowadzono w warunkach ambulatoryjnej praktyki dermatologicznej na przełomie lutego i października 2019 roku.

Do badania włączono 300 pacjentów w wieku od 1 do 70 lat z umiarkowanym AZS (5-8 punktów wg skali Rajki i Langelanda) podzielonych na grupy: niemowląt, dzieci, dorosłych i osób starszych oraz losowo przydzielono do grupy badanej (stosującej emolient zawierający sól cholinową GPI o konsystencji maści) oraz kontrolnej (stosującej „emolient porównawczy” o konsystencji kremu). Pacjentom zalecono miejscowe stosowanie badanych preparatów i pozostawianie ich do wchłonięcia po każdym użyciu, co najmniej 2 razy dziennie po oczyszczeniu i wysuszeniu powierzchni skóry (150-200g dzieci i 500 g dorośli tygodniowo). Po 1 miesiącu (\pm 2 tygodnie) od rozpoczęcia badania (po zastosowaniu przepisanych preparatów) ponownie oceniano stan kliniczny oraz nasilenie świądu i zaburzenia snu stosując takie same skale pomiarowe jak podczas pierwszej wizyty. Czas między wizytą pierwszą i drugą był zależny od preferencji czasowych pacjentów i lekarzy jak również warunków związanych z maksymalną możliwą liczbą rejestracji pacjentów w ośrodku zdrowia.

Pacjenci uczestniczący w badaniu oraz ich opiekunowie w czasie 1 i 2 wizyty zostali poproszeni o wyrażenie opinii na temat efektywności preparatu w zmniejszaniu

nasilenia objawów AZS, rozprowadzalności na skórze, wchłanialności, wydajności oraz konsystencji stosowanego emolientu. Dla każdej cechy pacjent mógł przyznać od 0 do 5 punktów (ocena najwyższa). Ponadto pacjenci oraz ich opiekunowie zostali poproszeni o udzielenie odpowiedzi dotyczącej przestrzegania zaleceń terapeutycznych.

Uzyskane **wyniki** badań poddane analizie statystycznej przy wykorzystaniu programu GraphPad Prism 8.0, testu W Shapiro-Wilka, testu *t* Studenta oraz testu Wilcoxon'a zostały szczegółowo udokumentowane w postaci tabel i kolorowych rycin oraz czytelnie opisane i omówione. Autorka wykazała efekt terapeutyczny obu badanych emolientów, jednak emolient zawierający sole GPI wykazywał lepszą skuteczność i działanie w większości ocenianych parametrów w porównaniu do preparatu porównawczego. Około połowa pacjentów objętych badaniem stosowała przepisane preparaty regularnie jedynie w momencie występowania nasilonych objawów AZS, natomiast po uzyskaniu zauważalnej poprawy pomijała ich stosowanie. Najwyżej ocenianą przez badanych cechą emolientów była ich skuteczność terapeutyczna.

Dyskusja jest napisana dojrzałe. Doktorantka potrafi krytycznie interpretować wyniki własnych badań w świetle doniesień innych autorów. Sposób prowadzenia dyskusji świadczy o głębokiej i wszechstronnej znajomości zagadnień teoretycznych omawianego zagadnienia.

Autorka sformułowała cztery **wnioski**, które wynikają z celów pracy i są konsekwencją uzyskanych wyników.

Piśmiennictwo, które liczy 141 pozycji, jest dobrze dobrane, a wiele prac na które powołuje się Autorka pochodzi z ostatnich lat. Świadczy to z jednej strony o bardzo dużym zainteresowaniu problematyką związaną z trudnymi problemami atopowego zapalenia skóry, z drugiej strony zaś o znakomitym przygotowaniu Autorki do realizacji podjętego tematu.

W podsumowaniu należy podkreślić oryginalność pracy i jej staranne wykonanie. Z punktu widzenia recenzenta i dermatologa klinicysty bardzo brakuje mi zdjęć pacjentów przed i po leczeniu, jednak nie umniejsza to wartości tej znakomitej pracy.

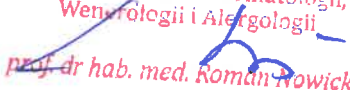
Uzyskane przez Doktorantkę wyniki oprócz wartości naukowej posiadają również znaczenie praktyczne gdyż nie przeprowadzano do tej pory w Polsce badań klinicznych oceniających skuteczności emolientów zawierających sól cholinową glicerofosfoinozytolu w leczeniu atopowego zapalenia skóry. Otrzymane wyniki wskazują na możliwość efektywnego i bezpiecznego zapobiegania przewlekłym objawom AZS a zwłaszcza uporczywemu świądowi, za pomocą tych preparatów wśród pacjentów atopowych w każdym wieku.

Autorka wykazała również konieczność stałej edukacji oraz współpracy z pacjentami z AZS.

Rozprawa doktorska napisana jest nie budzącą zarzutów polszczyzną.

Przedłożona do oceny rozprawa doktorska świadczy o predyspozycjach mgr Moniki Marko do samodzielnego prowadzenia badań naukowych. Praca spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim (określane w art. 13 ust. 1 Ustawy o stopniach i tytule naukowym), dlatego zwracam się do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie mgr Moniki Marko do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Gdańsk, 30.11.2020r.

K I E R O W N I K
Katedry i Kliniki Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii

prof. dr hab. med. Roman Nowicki