

Wskaz 18.04.17

M. Podhorskis
WYDZIAŁ LEKARSKI
Prodziekan ds. Nauki

dr hab. med. Mariusz Korkosz

Zakład Reumatologii i Balneologii Wydziału Lekarskiego

Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum

Oddział Reumatologii Kliniki Chorób Wewnętrznych

Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

Kraków, 30.03.2017

Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. Patryka Woytali pt. „Zaburzenia snu u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.”

Zaburzenia snu są przyczyną obniżenia jakości życia. Dotyczy to również pacjentów z przewlekłymi chorobami reumatologicznymi, którzy coraz częściej zwracają się o poradę dotyczącą snu, w tym stosowania leków nasennych. Jakość snu, wpływająca na odpoczynek i regenerację ma bardzo ważne znaczenie w całościowym postrzeganiu przez chorego swojej choroby i zmagania się z jej objawami.

Z tego względu uważam za trafny i interesujący temat rozprawy doktorskiej lek. Patryka Woytali, szczególnie w kontekście wniosków dotyczących poszczególnych jednostek chorobowych narządu ruchu, którymi recenzent zajmuje się zawodowo, tj. reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i choroby zwyrodnieniowej stawów (OA).

Przedstawiona do recenzji praca zawarta jest na 118 stronach, posiada 25 ryciny, 30 tabel, 4 załączniki i uzupełniona jest 185 pozycjami piśmiennictwa. Układ formalny tekstu, tj. jego struktura i treść jest poprawny i odpowiada rozprawie doktorskiej.

We wstępie Autor w wyczerpujący sposób omawia zagadnienia związane z tematem rozprawy, dając dobrą możliwość czytelnikowi – również temu niezaznajomionemu w tematyce szeroko pojętej „reumatologii” – zapoznania się z niezbędnymi tematami i warsztatem analizy zaburzeń snu. Nie brakuje tu też ważnych tematów, które rzutują się na zrozumienie całości rozprawy, m.in. zaburzeń depresyjnych i fibromialgii. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt dogłębnego omówienia zagadnień zaburzeń snu, ich podziału, terminologii, bezsenności *per se* jako ważnego objawu, nadmiernej senności i zespołu bezdechu śródśennego. Szczegółowe jest również omówienie badania, aktigrafii, jednego z głównych narzędzi stosowanych w pracy, które jest mało znane lub wcale ogółowi środowiska lekarskiego, a które jak pokazał Autor jest bardzo przydatne w metodyce pozyskania materiału do analizy zaburzeń snu.

Właśnie na analizie zaburzeń snu w RZS oraz OA zasadza się całość podjętego wysiłku

naukowego Doktoranta, tj. jak ważne są to objawy choroby oraz co oddziałuje na zaburzenia snu w tych chorobach. Cele pracy doktorskiej są dobrze sformułowane i analiza zgromadzonego materiału dała Autorowi możliwość wyciągnięcia i sformułowania wniosków.

Analizie poddano, w trakcie hospitalizacji w klinice, 75 pacjentów z RZS i 30 z OA, którzy stanowili grupę kontrolną. W obu grupach przeprowadzono szczegółowy wywiad dotyczący snu, wspomagany szeregiem zobiektywizowanych i walidowanych kwestionariuszy. Dodatkowo u chorych oznaczono szereg badań laboratoryjnych, które z jednej strony pozwoliły na ocenę np. aktywności choroby, a z drugiej na ocenę ogólnego stanu zdrowia, m.in. TSH, transaminazy, poranny kortyzol i inne. Kluczowe było badanie aktigraficzne, które było wykonane w drugiej lub kolejnych dobach pobytu w szpitalu. Z przedstawionych danych wynika, że nikt z badanych nie przerwał tego badania i nie zgłaszał jakichkolwiek dolegliwości lub problemów związanych z noszeniem aktigrafu. W sumie recenzent zgadza się, że metody i narzędzia badawcze zostały odpowiednio dobrane, a umiejętność ich zastosowania nie budzi wątpliwości.

Analiza statystyczna uzyskanych wyników była wszechstronna i z punktu widzenia recenzenta przeprowadza została poprawnie. W niektórych przypadkach recenzent proponowałby jednak pewne korekty, np. stosowanie mediany a nie średniej arytmetycznej (patrz niżej). W innych metodach statystycznych, np. analizie regresji liniowej wieloczynnikowej, można się doszukać wnikliwości Autora w patrzeniu na zaburzenia snu z szerszej perspektywy, czyli jak różne występujące jednocześnie czynniki oddziałują na jakość snu (patrz niżej), co dowodzi pewnej dojrzałości w dociekaniu do sedna problemu.

Doktorant nie stwierdził różnic w statystyce opisowej grup, z wyjątkiem VAS zmęczenia. Graniczna różnica ($p=0.053$) była w zmiennej VAS bólu, co w pewnym sensie jest zaskoczeniem, bo w ogólnej percepcji tych chorób, RZS wydaje się stwarzać większe problemy „bólów” niż OA. Ciekawe jest również to, że w obu grupach nie było różnicy statystycznej w aktualnie występujących zaburzeniach snu (str. 37, ryc. 6), w RZS 55% pacjentów, w OA 50% i odsetku „kiedykolwiek w czasie przebiegu choroby występujących zaburzeń snu trwających co najmniej 4 tygodnie”, odpowiednio 63% i 60%. Natomiast różniły się grupy jakością snu wg kwestionariusz snu Pittsburgh, na podstawie którego Autor stwierdził istotnie wyższe, tj. „gorsze” wartości w grupie RZS. W oparciu o wyniki tego kwestionariusza Autor stwierdził też dodatnią korelację pomiędzy wartościami jakości snu a aktywnością choroby mierzoną wskaźnikiem DAS28, OB, CRP, natomiast nie było korelacji jakości snu z czasem trwania choroby w RZS. Analiza Karolinskiej skali senności, zarówno przed snem jak i po przebudzeniu wykazała istotnie gorsze wskaźniki dla grupy RZS. Istotnie niższa była jakość życia chorych z RZS wg kwestionariusza HAQ. Autor stwierdził również, że w grupie RZS, chorzy z zaburzeniami snu charakteryzują się wyższymi, tj. „gorszymi” wartościami HAQ. Wyniki badania aktigraficznego są *en block* istotnie gorsze dla chorych z RZS, którzy charakteryzują się m.in. mniejszą wydajnością snu, krótszym całkowitym czasem snu, większą liczbą wybudzeń i większą fragmentacją snu. Najczęstszą przyczyną wybudzeń w obu grupach, RZS i OA był ból (odpowiednio 65% i 63%). W analizie zależności pomiędzy aktywnością RZS (DAS28) a niektórymi parametrami snu Autor wykazał istotne zależności – np. istotne różnice w wydajności snu w zależności od poszczególnych (rosnących) 4 zakresów przedziałów DAS28. W analizie chorób współwystępujących Doktorant stwierdził, że 12% chorych w grupie

RZS i 17% w grupie OA spełniało kryteria rozpoznania dużego epizodu depresyjnego, a wtórnej fibromialgii odpowiednio 4% i 10%. Doktorant nie stwierdził wpływu najważniejszych syntetycznych leków modyfikujących i glikokortykosteroidów na badane parametry snu w badaniu aktigraficznym – nie wykazano różnic pomiędzy poszczególnymi lekami, a w przypadku glikokortykosteroidów również pomiędzy dawką dużą i małą (odcięcie 7.5 mg/dzień prednizolonu). Z rozdziału „wpływu leków biologicznych na sen” wynika, że aktualnie u żadnego z 75 pacjentów z RZS nie stosowano leku biologicznego – wyodrębniono do analizy grupy: (1) RZS bez leczenia biologicznego i (2) RZS z wcześniejszym leczeniem biologicznym. Z uchwyconych różnic pomiędzy tymi grupami wynika, że istotnie różniły się one czasem pierwszego wybudzenia (krótsze w grupie bez leczenia) i liczbą wybudzeń w badaniu aktigraficznym (większa w grupie bez leczenia).

Analizując poszczególne rozdziały pracy można stwierdzić, że Wstęp omawia niezbędne informacje potrzebne do zrozumienia podjętego tematu badawczego, Cele Pracy zdefiniowane są jednoznacznie, Materiał i Metodyka przedstawia wyczerpująco zastosowane badania instrumentalne i inne, które są nowoczesne oraz odpowiednio dobrane metody statystyczne. Wyniki pokazują w zasadzie wszystkie przeprowadzone analizy a w Dyskusji Autor ujął kluczowe dla pracy badawczej elementy, tj. przedstawienie własnych danych w kontekście wyników innych autorów oraz zwrócenie uwagi na wyniki, które następnie posłużyły formułowaniu wniosków w prawidłowy sposób.

Do mocnych stron pracy należy zwrócenie uwagi, co znajduje odbicie w wynikach, że ból nie jest jedynym czynnikiem predysponującym do zaburzeń snu (wniosek 3). Ponadto, że analiza jakości snu powinna być integralną częścią opieki reumatologa nad chorymi z RZS czy OA (wniosek 1 i 2).

Doceniając ogrom pracy Autora w pozyskaniu materiału i jego analizie, a następnie zorganizowaniu całej pracy pod kątem warunków jakie ma spełniać praca kwalifikująca do tytułu doktora medycyny nie mogę z obowiązku akademickiego pominąć pewnych uwag krytycznych, do których jako powołany recenzent mam prawo ale również obowiązek.

- (1) Praca ma charakter analizy przekrojowej, a nie jak podaje Autor „prospektywnej” (str. 88).
- (2) Doktorant stwierdził, że 12% chorych w grupie RZS i 17% w grupie OA spełniało „kryteria rozpoznania dużego epizodu depresyjnego” – nie jest jasne w jaki sposób zostało to rozpoznane, czy na podstawie aktualnej w trakcie badania konsultacji psychiatry, czy dostępnej dokumentacji (z przeszłości?) czy też samodzielnie przez Autora. W tym ostatnim przypadku miałbym uzasadnione wątpliwości co do jednoznaczności tego rozpoznania.
- (3) W niektórych analizach recenzent raczej stosowałby mediany a nie średnie. Np. czasu potrzebnego do zaśnięcia – średnia w RZS 20 min (ale rozpiętość 0-135 min), tj. jest duże ryzyko, że właśnie ten jeden chory z czasem 135 min zawyża średnią całej grupy.
- (4) Analiza regresji wieloczynnikowej, zajmująca pokątną część Wyników, w zasadzie nie wnosi nic „nowego”, poza potwierdzeniem, że na kluczowe parametry snu oddziałuje głównie zmienna „VAS bólu”. Informacja ta ginie w gąszczu innych w Dyskusji. Poza tym ta wyrafinowana statystyka nie znajduje jednoznacznego odzwierciedlenia we

Wnioskach.

- (5) Niepełna jest charakterystyka grupy kontrolnej. Recenzent zakłada, że była to grupa w której znajdowały się głównie osoby z koksartrozą i/lub gonartrozą, bo trudno sobie wyobrazić hospitalizację z powodu choroby zwyrodnieniowej stawów rąk. Ponieważ skala bólu była porównywalna do RZS (VAS 55.4 mm vs. 45.6 mm, graniczne $p=0.053$), to dla charakterystyki grupy OA wskazane byłoby – podobnie jak DAS28 w przypadku RZS, podjąć próbę obiektywizacji oceny „aktywności” OA, np. podając wskaźnik WOMAC – który zakładam byłby wysoki, skoro ból był na poziomie RZS z relatywnie wysokim DAS-em. Zaawansowanie zmian radiologicznych w stawach biodrowych i kolanowych też mogłoby uzupełnić obraz grupy kontrolnej.
- (6) Niewątpliwie badanie aktigraficzne jest osiowym narzędziem pracy i analiza wyników tego badania ma kluczowe znaczenie, to jednak w opinii recenzenta rozdziały omawiające to badanie, a szczególnie w Dyskusji są zbyt długie, bardzo rozbudowane i trudno jest uchwycić zasadnicze kwestie.
- (7) Recenzent może się mylić, ale w ogóle tak duża liczba zmiennych snu, które były badane aktigraficznie i w licznych kwestionariuszach powoduje „natłok informacyjny” i dla nieobeznanej z tematem osoby nie daje możliwości wyciągnięcia samodzielnie wniosków – co tu jest najważniejsze?, które różnice i korelacje? Zachodzi podejrzenie, że wiele z tych różnic czy korelacji ma charakter *stricte* fenomenologiczny a nie oddaje związku przyczynowo-skutkowego a Autor w Dyskusji rzadko odnosił się do szeroko rozumianej przyczyny pewnych stwierdzonych zjawisk, unikając odpowiedzi na pytanie „dlaczego jest tak a tak?”. Np. dlaczego czas trwania choroby nie wpływa na zaburzenia snu u naszych badanych? I to zarówno w RZS jak i w OA? Przecież uszkodzenie strukturalne, które jest źródłem bólu, postępuje wraz z czasem trwania choroby. Wskazane byłoby odniesienie się do tego „dlaczego?”.
- (8) Niedosyt pozostawia u recenzenta analiza wpływu leków biologicznych na sen. Autor przedstawił to zagadnienie nieproporcjonalnie krótko do pozostałych analiz. Wygląda na to, że wcześniejsze analizy – niezwykle czasochłonne i żmudne, wypaliły naukowy *drive* i tu nastąpiło ostre hamowanie apetytu badawczego Doktoranta na sięgnięcie do meritum zagadnienia. Poza tym w trakcie pisania niespodziewanie „stopniała” liczba pacjentów, którzy byli leczeni biologicznie z 15% (str. 59) do 13% (str. 81). Nieprecyzyjne jest również określenie „wcześniej” i umieszczenie w Dyskusji informacji, że „...większość chorych nie stosowała biologicznych DMARD co najmniej od 6 miesięcy”. Czyli w sumie Autor badał parametry snu w grupie, która nigdy nie była leczona biologicznie vs. w grupie, które była w przeszłości leczona. Nie dziwi po części fakt, że nie było żadnych spektakularnych różnic (choćby były – str. 59, tab. 24), co posłużyło jednak do sformułowania części wniosku 4 (Nie wykazano zależności...).
- (9) Część pacjentów stosowała w trakcie badania leki nasenne, np. zolpidem, 30% w obu grupach chorych – a analiza przeprowadzona tylko w grupie RZS – nie wiadomo jak było w grupie OA, wykazała, że chorzy przyjmujący te leki mieli tylko istotnie mniejszą liczbę i krótszy czas wybudzeń. To nie są bardzo optymistyczne wyniki dla firm farmaceutycznych – vide ChPL zolpidemu – co do skuteczności tych leków. Przydałby się jakiś komentarz Autora. Poza tym, jeżeli pozostałe analizy były prowadzone z „użyciem” całej grupy RZS – stosujących i nie stosujących leku nasennego, a badania te przecież dotyczyły jakości snu, to zachodzi pytanie czy stosowanie przez 30% pacjentów leku nasennego nie oddziałuje na te wyniki. W opinii recenzenta jest to dość

zasadnicza kwestia i należałoby wykonać *sensitive analysis* i pokazać, że wyniki, różnice i korelacje są lub nie są takie same jak weźmiemy grupę *en block* a grupę po „odjęciu” tych co stosowali leki nasenne. Z uwagi na w sumie nieliczne grupy proponowałbym to zagadnienie zaadresować w większym badaniu w przyszłości, bo każdy sięgający po pracę dotyczącą snu w RZS będzie ciekawy jaki wpływ ma stosowanie leków nasennych na sen sam w sobie. Recenzent nie mógł się też doszukać informacji co to są „leki wspomagające sen” (str. 58).

- (10) Co do bardzo skromnego rozdziału „Ograniczeń badania” (str. 84), recenzent pozwoli się nie zgodzić z Autorem, że pobyt w szpitalu i prowadzenie badania w warunkach szpitalnych nie ma wpływu na czas snu i inne parametry. Otóż proponowałbym zdrową osobę położyć do szpitala, na salę 2-3-4 osobową, z osobami chrapiącymi lub z bezdechem lub z przerostem gruczołu krokowego, z pomiarami temperatury ciała o 5.00-5.30, zapalonym światłem całą noc na korytarzu, uchylonymi drzwiami, dzwoniącymi telefonami, chodzącymi po korytarzu osobami personelu etc. Recenzent uważa, że raczej należałoby tu podkreślić, że w sumie wszyscy pacjenci byli badani w podobnych warunkach i w związku z tym analiza była narażona na ten sam *bias*.
- (11) W grupie RZS było zaledwie 4% wtórnej fibromialgii co znacznie odbiega od cytowanych, również przez samego Doktoranta danych, tj. 17% (cyt. 29; str. 14). Przydałaby się jakaś analiza lub hipoteza „dlaczego”?, tym bardziej, że zaburzenia snu w fibromialgii to jeden z trzech najczęściej występujących objawów (ok. 80% pacjentów). Pacjenci z badanej grupy RZS byli „dobrymi” kandydatami do rozpoznania fibromialgii – przeważały kobiety pomenopauzane i czas trwania choroby średnio wynosił 10.5 roku, co jest „wystarczające” u wielu pacjentów do wytworzenia się ośrodkowej sensytyzacji.
- (12) Praca jest napisana strukturalnie bardzo poprawnie, niemniej recenzent sugeruje aby Dyskusję zawsze zaczynać od krótkiego odniesienia się do uzyskanych wyników i syntetycznego nakreślenia tego co zasadniczo „odkryłem” a nie *passusów* typu ornamentacyjnego.
- (13) Doktorant nie uchronił się od niezręczności i wpadek językowych: np. „o fizjologii snu nie wiemy wszystkiego”; „diagnozy we wszystkich klasyfikacjach są ze sobą kompatybilne” (str. 16); „mała jakość snu” (str. 68); „reumatoidalne zapalenie stawów jest wielopłaszczyznową chorobą” (str. 68); czy „obie cytokiny wydłużają całkowity czas snu” (str. 69) oraz sporej liczby „literówek” np. *Assesment* (str.89).

Oceniając w całości pracę lek. Patryka Woytali stwierdzam, że jest ona oryginalna, ciekawie przeprowadzona i zanalizowana a dotyczy istotnej problematyki badawczej. Rezultaty pracy mają znaczenie zarówno dla rozwoju nauki jak i praktycznego wykorzystania – praca powinna być rozpowszechniona w środowisku nie tylko reumatologów, i recenzent zakłada, że stanie się wkrótce przedmiotem publikacji w recenzowanych pismach o zasięgu krajowym i zagranicznym. Osobiście recenzent gratuluje Doktorantowi takiego ujęcia trudnego tematu.

Wyżej wymienione uwagi krytyczne recenzenta nie mają w żadnym wypadku decydującego wpływu na obraz całości dokonania naukowego Autora, a być może posłużą za wskazówki do dalszej pracy badawczej. W związku z powyższym wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie

lek. Patryka Woytali do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.).



dr hab. med. Mariusz Korkosz