

Warszawa, 02/04/2016

Robert Pływaczewski

II Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc

ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa

Szanowna Pani,

Prof. dr hab. med. Joanna Rymaszewska

Dziekan

Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

ul. J. Mikulicza-Radeckiego 5

50-345 Wrocław

Recenzja pracy doktorskiej Roberta Skomro

**„Ocena metod usprawniających diagnostykę zespołu obturacyjnego bezdechu
śródsennego u dorosłych”**

1. Ocena merytoryczna

A. trafność podjętej problematyki badawczej i jej oryginalność:

Temat podjętej rozprawy jest bardzo ważny z kilku powodów:

- aspekt epidemiologiczny - obturacyjny bezdech senny (OBS) jest to choroba bardzo częsta - powszechnie przyjmuje się, że częstość występowania OBS w populacji dorosłych wynosi 4% wśród mężczyzn i 2% wśród kobiet. Wyniki innych prac sugerują, że łagodna postać choroby (AHI \geq 5) może dotyczyć od 3 do 28% a postać umiarkowana (AHI \geq 15) od 1 do 14 % populacji.

Z tego powodu upowszechnianie wiedzy o OBŚ oraz rozbudowa bazy diagnostycznej i leczniczej jest bardzo potrzebna.

-aspekt kliniczny – nieleczony OBŚ prowadzi do rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych (nadciśnienie tętnicze u > 50% chorych, choroba niedokrwienna serca, udar mózgu, niewydolność serca, zaburzenia rytmu), większego ryzyka wypadków drogowych oraz zwiększonej umieralności mężczyzn, którzy nie ukończyli 50 roku życia.

-aspekt ekonomiczny – złotym standardem w diagnostyce OBŚ jest pełna polisomnografia. Jest to badanie wiarygodne, ale jednocześnie kosztowne i trudno dostępne. Usprawnienie diagnostyki OBŚ (np. przez wprowadzenie tańszych metod) spowoduje, istotne skrócenie okresu oczekiwania na rozpoznanie i leczenie choroby oraz pozwoli ograniczyć koszty tej diagnostyki.

-aspekt edukacyjny – upowszechnienie wiedzy na temat objawów i powikłań OBŚ wśród lekarzy rodzinnych i specjalistów innych dziedzin wpływa na szybsze i częstsze kierowanie chorych z podejrzeniem choroby do ośrodków zajmujących się zaburzeniami oddychania w czasie snu.

Z tym zagadnieniem związana jest pierwsza z opublikowanych prac – „Clinical Presentations of Obstructive Sleep Apnea Syndrome”, która w sposób bardzo zwięzły wprowadza w tematykę związaną z OBŚ. Praca uwypukla objawy kliniczne choroby. Poza tym opisuje nieprawidłowości w badaniu fizykalnym, czynniki ryzyka, powikłania, metody diagnostyczne (polisomnografia) oraz kryteria rozpoznawania. Publikacja powyższa może być pierwszym przewodnikiem dla lekarzy rodzinnych w tej dziedzinie medycyny.

B. ocena uzyskanych rezultatów i ich znaczenie dla nauki i praktyki

Druga praca autora – „An empirical continuous positive airway pressure trial for suspected obstructive sleep apnea” ma nowatorski charakter z uwagi na podjęcie próby leczenia za pomocą CPAP, u chorych z dużym prawdopodobieństwem OBS (183 chorych; 78% mężczyzn, w średnim wieku - 51 ± 11 lat, otyłych – BMI - 37 ± 8 kg/m² z objawami senności dziennej - punktacja w skali Epworth - 14 ± 5) przez potwierdzeniem rozpoznania za pomocą polisomnografii.

Próbne leczenie aparatem CPAP w tej grupie chorych spowodowało istotną redukcję punktacji w skali Epworth ($5,0 \pm 0,5$, $p < 0,05$), średni czas używania aparatu wynosił w tej grupie chorych $4,7 \pm 2,5$ godziny/noc. Ponad połowę chorych (54%) uznano za odpowiadających na leczenie (zmniejszenie punktacji w skali Epworth o co najmniej 5 punktów).

OBS potwierdzono podczas PSG u 91% chorych (u 93% mężczyzn i 83% kobiet). Umiarkowane i ciężkie postaci choroby ($AHI \geq 15$ /godz. snu) stwierdzono u 75% chorych. Wiek, AHI, punktacja w skali Epworth były podobne u obydwu płci. BMI był wyższy u kobiet ($p < 0,05$).

Arbitralnie ustalone ciśnienie CPAP podczas próbnego leczenia było niższe w porównaniu ciśnieniem ustalonym podczas PSG ($p < 0,05$). Suboptymalne ciśnienie CPAP ustalono u 40% chorych (72 badanych, ale charakteryzowali się oni cięższymi postaciami choroby – średni AHI- 61 ± 35).

W grupie 154 badanych, którzy używali CPAP, 79% z nich stosowało urządzenie przez co najmniej 2 godziny na noc). Stosowanie CPAP (> 2 godzin/noc) miało 82% czułość i 41% swoistość w rozpoznawaniu OBS.

W badaniu randomizowanym – „Outcomes of home-based diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea” porównywano zastosowanie domowej poligrafii i polisomnografii w diagnostyce OBS oraz wpływ tych metod na wyniki 4-tygodniowego leczenia CPAP (ocena senności dziennej, jakości snu, jakości życia, ciśnienia krwi oraz stosowania CPAP). Zrandomizowano 102 chorych (wiek - $47 \pm 11,4$ lat, BMI – $32,3 \pm 6,3$ kg/m², punktacja w skali Epworth – $12,5 \pm 4,3$).

W grupie, u której wykonywano poligrafię (51 badanych), w przypadku RDI > 5/godz. rejestracji proponowano przez tydzień używanie autoCPAP, następnie zlecono używanie CPAP przez 3 tygodnie (ciśnienie CPAP było ustawiane na podstawie wartości P95 w autoCPAP).

W grupie, u której wykonywano PSG (52 badanych), w przypadku AHI ≥ 15 , dobierano ciśnienie CPAP podczas (badania dzielonego – „split-night” PSG). W przypadku AHI ≥ 5 i <15 wykonywano kolejną PSG z ustaleniem ciśnienia leczniczego w CPAP. Wszystkim pacjentom z AHI > 5 proponowano używanie CPAP przez 4 tygodnie z ciśnieniem ustalonym podczas PSG.

Chorzy z grupy drugiej (PSG) mieli wyższy BMI ($p=0,0194$) oraz AHI ($p=0,006$). Odsetek chorych z AHI > 30 był również wyższy w grupie 2 ($p=0,021$).

Po 4 tygodniach używania CPAP – nie stwierdzono różnic w nasileniu senności dziennej (skala Epworth), jakości snu (Pittsburgh Sleep Quality Index –PSQI), jakości życia (Sleep Apnea Quality of Life Index –SAQLI i Short-Form Health Survey –SF-36), ciśnieniu krwi oraz stosowaniu dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych w obydwu grupach chorych. Potwierdzenie OBS podczas PSG w Pracowni Snu nie wpływało na poprawę wyników leczenia w porównaniu do badania poligraficznego.

Porównanie PSG i poligrafii w diagnostyce OBS u kobiet przedstawiono w pracy – „Comparison of polysomnographic and portable home monitoring assessments of obstructive sleep apnea in Saskatchewan women”.

Do badania włączono 47 spośród 96 kobiet spełniających kryteria włączenia (wiek -21-70 lat oraz objawy sugerujące OBS) oraz po wykluczeniu innych przyczyn zaburzeń snu (bezsenność, zespół niespokojnych nóg, narkolepsja), pracy zmianowej, chorób płuc, zastoinowej niewydolności serca, niestabilnej ChNS itp.

Średni wiek wynosił w grupie - 52 ± 11 lat, BMI – $34,86 \pm 9,04$ kg/m², punktacja w skali Epworth – $9,44 \pm 4,44$ (68,1% badanych było w okresie menopauzy, a 66% pacjent miało wysokie ryzyko OBS ocenione za pomocą kwestionariusza berlińskiego).

Średnia wartość AHI była podobna podczas polisomnografii i poligrafii (odpowiednio – $15,09 \pm 16,25$ i $16,58 \pm 14,64$; P-NS).

Poligrafia wykonana w domu okazała się skuteczną metodą rozpoznania OBS u kobiet z dużym podejrzeniem klinicznym choroby. Pozytywna wartość predykcyjna metody wynosiła 82,7% dla AHI ≥ 5 oraz 92,3% dla AHI ≥ 10 . Czułość tej metody była mniejsza (50%) w rozpoznawaniu ciężkich postaci OBS (AHI > 30).

Znaczenie poszczególnych elementów badania przedmiotowego w rozpoznawaniu OBS u kobiet przedstawia praca - „Inter-observer reliability of candidate predictive morphometric measurements for women with suspected obstructive sleep apnea”. W grupie 71 pacjentek, AHI ≥ 5 stwierdzono u 50 z nich. Grupa z potwierdzonym za pomocą PSG OBS, różniła się od badanych z AHI <5 wartościami BMI, obwodem szyi, obwodem klatki piersiowej (na wysokości dolnych żeber), obwodem brzucha i bioder. Wartość pola pod krzywą (ang. area

under the curve - AUC) w przewidywaniu nieprawidłowego AHI mieściła się w zakresie od 0,785 dla BMI do 0.715 dla obwodu bioder.

W badaniu – „The utility of elbow sign in the diagnosis of OSA” oceniano prospektywnie grupę 128 chorych skierowanych na PSG. W kwestionariuszu użyto 2 pytań: 1. Czy twój partner budzi cię z powodu twojego chrapania ? 2. Czy twój partner budzi cię z powodu przerw w oddychaniu ?

Pozytywna odpowiedź na pierwsze pytanie zwiększała ryzyko rozpoznania OBŚ (AHI \geq 5) – 3,9 razy a pozytywna odpowiedź na drugie pytanie zwiększało to ryzyko - 5,8 razy.

Czułość i swoistość pozytywnej odpowiedzi na drugie pytanie w rozpoznawaniu OBŚ wynosiła odpowiednio – 65% i 76%. W podgrupie mężczyzn z BMI > 31, pozytywna odpowiedź na drugie pytania miała swoistość - 96,6% w rozpoznawaniu OBŚ.

Praca „Sleep laboratory test referrals in Canada: Sleep Apnea Rapid Response Survey” poświęcona była ocenie czynników ryzyka OBŚ w populacji kanadyjskiej oraz tych czynników, które miały wpływ na skierowanie pacjenta na badania snu.

Badania ankietowe wypełniło 8647 pacjentów. Ponad 76% chorych z rozpoznaniem OBŚ zostało skierowanych Pracowni Snu. Tylko 5.1% badanych z wysokim ryzykiem OBŚ określonym za pomocą kwestionariusza STOP było skierowanych na badania snu. Czynniki , które wpływały na kierowanie pacjentów na badania snu były: płeć męska, średni wiek, nadwaga i otyłość, choroby przewlekłe (poza nadciśnieniem tętniczym), regularne wizyty lekarskie i typowe objawy choroby.

Badanie – „Improvement in obstructive sleep apnea diagnosis and management wait times: A retrospective analysis of a home management pathway for obstructive sleep apnea” opisuje program diagnostyki OBS za pomocą poligrafii domowej u osób:

- a) bez współistniejących chorób serca i płuc,
- b) umiarkowanym i dużym ryzykiem OBS,
- c) niskim ryzykiem współistnienia zespołu hipowentylacji,
- d) brak towarzyszących innych zaburzeń snu (jak bezsenność czy zespół niespokojnych nóg),
- e) u których możliwe jest wykonanie badania w domu.

Szersze zastosowanie poligrafii domowej spowodowało wzrost odsetka badanych tą metodą do > 40% (w ciągu 4 lat obserwacji). Dzięki temu czas oczekiwania na badanie PSG skrócił się średnio o 60 dni (ze 152 w 2009 roku do 92 dni w 2012 roku), na badanie poligraficzne o 98 dni (ze 138 w 2009 roku do 42 dni w 2012 roku) oraz na zastosowanie autoCPAP w leczeniu z 81,5 dni do 47 dni (2009 vs 2012).

OBS za pomocą poligrafii rozpoznano u 77% badanych. Podczas PSG chorobę potwierdzono u 82% badanych ($P < 0,0001$). Odsetek chorych z negatywnym wynikiem poligrafii kierowanych następnie na PSG zmniejszył się z 35% w 2009 roku do 21% w 2012 roku.

Uzyskane przez autora wyniki potwierdzają znaczenie poligrafii w diagnostyce OBS – jako metody, która:

- a) pozwala zastąpić kosztowną polisomnografię u dużej części badanych (szczególnie z dużym ryzykiem choroby oszacowanym na podstawie objawów i elementów badania przedmiotowego),

- b) umożliwia przyspieszenie diagnostyki i rozpoczęcia leczenia choroby,
- c) nie ma negatywnego wpływu na odległego skutki leczenia OBŚ.

C. Poprawność formalno-językowa, stylistyczna i interpunkcyjna

Praca poprawna pod względem formalno-językowym i stylistycznym.

W streszczeniu autor przez pomyłkę w tytule pracy – Outcomes of home-based diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea, użył słowa management zamiast treatment.

2. Ocena metodologiczna

- A. Dobór literatury, umiejętność jej wykorzystania świadczą o bardzo dobrym przygotowaniu autora do wykonywania prac badawczych. Sposób przedstawiania uzyskanych wyników oraz ich odniesienie do wcześniejszych prac oraz rzetelne spojrzenie na ograniczenia wypływające z uzyskanych wyników (wynikające np. z liczebności grup badanych, zastosowanych metod) budzą zaufanie do autora i jego osiągnięć naukowych.
- B. Poprawność formułowania problemów i hipotez (założenia badawcze)

Postawione cele w rozprawie doktorskiej:

- ocena przydatności metod, które mogłyby przyspieszyć rozpoznawanie i rozpoczęcie leczenia zespołu OBŚ, w tym dotyczących rozszerzenia wywiadu oraz zwrócenia uwagi na niektóre parametry antropometryczne,
- ocena wiarygodności rozpoznań uzyskanych na podstawie wyników uzyskanych z przenośnych aparatów do poligrafii oddechowej, umożliwiających

przeprowadzenie badania czynności oddechowej w czasie snu w warunkach domowych,

- ocena zależności między sposobem ustalenia rozpoznania i rozpoczęcia leczenia w warunkach domowych lub szpitalnych a odległymi efektami leczenia,

- ocena wpływu przeprowadzenia badań metodą poligrafii oddechowej w warunkach domowych na efektywność pracy pracowni polisomnograficznych, znajdują pełne odzwierciedlenie w uzyskanych wynikach i potwierdzone we wnioskach wyływających z przeprowadzonych badań:

-wprowadzenie metod wpływających na przyspieszenie rozpoznania i leczenia OBŚ,

-rozpowszechnienie czynników choroby, objawów, zaburzeń morfometrycznych wśród lekarzy – przyczyniają się do usprawnienia diagnostyki OBŚ,

-poligrafia wykonana w warunkach domowych u dużej części chorych może zastąpić badanie PSG,

-poligrafia domowa w odpowiednio dobranej grupie chorych nie ma ujemnego wpływu na odległe wyniki leczenia OBŚ,

-poligrafia domowa w odpowiednio dobranych grupach chorych pozwala zwiększyć efektywność pracy laboratoriów snu i znacznie skrócić czas oczekiwania na PSG.

C. Trafność doboru metod i narzędzi badawczych, umiejętności ich zastosowania

Metodologia poszczególnych prac (badania ankietowe, ocena parametrów przedmiotowych, poligrafia, polisomnografia) i ich zastosowanie nie budzą żadnych zastrzeżeń. Opracowanie statystyczne prac na bardzo wysokim poziomie, uwypukla uzyskane wyniki i wnioski.

D. Poprawność układu pracy i struktury podziału treści;

Układ pracy poprawny – zawiera krótki wstęp oraz streszczenie w języku polskim i angielskim z zawartymi celami i uzyskanymi wnioskami, po których występuje praca poglądowa, która jest wprowadzeniem w tematykę poświęconą OBŚ. Kolejnych 5 prac oryginalnych, które są poświęcone diagnostyce i leczeniu OBŚ. Pracę zamykają 2 prace epidemiologiczne, które podkreślają znaczenie kliniczne OBŚ i rolę usprawnienia diagnostyki i leczenia tej choroby.

E. Uwagi krytyczne

- pewnym ograniczeniem prac klinicznych jest materiał badanych grup (autor odnosi się do tego punktu w swoich pracach),
- w pracy poświęconej ocenie OBŚ u kobiet zabrakło porównania chorych w okresie menopauzy z pacjentkami z zachowaną aktywnością estrogenową,

3. Wniosek końcowy

Praca Roberta Skomro „Ocena metod usprawniających diagnostykę zespołu obturacyjnego bezdechu śródsewnego u dorosłych” stanowi oryginalny wkład w rozwój diagnostyki i leczenia OBŚ (szczególnie podkreśla rolę poligrafii domowej w tej diagnostyce i usprawnieniu pracy laboratoriów snu) i spełnia kryteria rozprawy doktorskiej.

Wnioskuje o dopuszczenie Roberta Skomro do dalszych etapów przewodu doktorskiego
oraz przyznanie stopnia doktora medycyny z wyróżnieniem.

Z poważaniem,

Robert Pływaczewski
Prof. nauk dr hab. med.
Robert Pływaczewski
Internista
Specjalista chorób płuc
2734914

dr hab. med. Robert Pływaczewski, prof. IGiChP w Warszawie