



**Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu**
Katedra Geriatrii i Gerontologii
Kierownik: dr hab. n. med. Mariola Pawlaczyk

*ul. Święcickiego 6, 60-781 Poznań, Collegium Anatomicum
tel/fax.061 8546573, e-mail: geriatra@ump.edu.pl*

Poznań, 5 maja 2014.

Ocena rozprawy doktorskiej lekarz Anny Domagały
pt.: „Ocena skuteczności leków przeciwhistaminowych pierwszej i drugiej generacji
w leczeniu świądu u pacjentów z łuszczycą plackowatą”

Przedmiotem badań przedstawionej do recenzji rozprawy doktorskiej było określenie wpływu leczenia przeciwhistaminowego dwoma różnymi preparatami doustnymi na dokuczliwy objaw podmiotowy, jakim jest świąd towarzyszący łuszczycy.

Łuszczycą jest przewlekłą, nawrotową dermatozą o podłożu immunologicznym, występującą u około 2-3% ogółu populacji. Znana jest część czynników genetycznych i środowiskowych wpływających na rozwój choroby, jednak etiopatogeneza nadal pozostaje do końca niewyjaśniona, mimo ogromnego postępu w rozumieniu także części zjawisk zachodzących na poziomie molekularnym w skórze objętej procesem chorobowym. Przewlekły charakter choroby, zmiany skórne widoczne dla otoczenia, świąd i uciążliwa terapia, która często nie daje oczekiwanych efektów ze względu na brak leczenia przyczynowego, powodują, że jakość życia chorych na łuszczycę jest zdecydowanie upośledzona. Jednym z istotnych objawów wpływających negatywnie na jakość życia pacjentów z łuszczycą jest świąd skóry, przyczyniający się do niepokoju i bezsenności, nasilający objawy depresji. Dawne podręczniki dermatologii nie wymieniały tego objawu jako charakterystycznego dla łuszczycy, a dziś wiadomo, że towarzyszy on chorobie w około 70-80% przypadków łuszczycy plackowatej i dotyczy skóry zmienionej chorobowo. Ma podobnie jak sama jednostka, charakter przewlekły a jego patogeneza nie jest ostatecznie poznana i nie opracowano dotychczas leczenia przeciwświądowego typowego dla łuszczycy. Obok terapii przeciwluszczycowych powodujących redukcję zmian skórnych i tym samym zmniejszających uczucie swędzenia, w praktyce klinicznej stosuje się także dodatkowo leki blokujące receptory histaminowe w celu złagodzenia tego objawu przed uzyskaniem remisji

wykwitów łuszczycowych. Brak jednak rekomendacji co do wyboru tych preparatów. Podjęty w pracy doktorskiej temat jest więc jak najbardziej trafny.

Praca na stopień doktora nauk medycznych pt.: „Ocena skuteczności leków przeciwhistaminowych pierwszej i drugiej generacji w leczeniu świądu u pacjentów z łuszczycą plackowatą”, której autorem jest lekarz Anna Domagała, ma układ typowy dla tego typu opracowań i składa się z wszystkich wymaganych elementów: liczy 238 stron, zawiera 6 rozdziałów (Wstęp, Uzasadnienie i cel pracy, Materiał i metody, Wyniki, Omówienie, Wnioski), streszczenia w języku polskim i angielskim oraz spis piśmiennictwa, tabel i rycin. Wykaz skrótów, zmieszczony na pierwszych stronach ułatwia czytanie dysertacji. Na końcu pracy dołączono w formie załączników formularze, skale i kwestionariusze zastosowane w pracy.

W 37-stronicowym wstępie doktorantka omawia łuszczycę uwzględniając wiadomości na temat epidemiologii, etiopatogenezy, obrazu klinicznego choroby i jej wpływu na jakość życia chorych. Autorka charakteryzuje także świąd, metody pomiaru tego subiektywnego objawu oraz możliwości terapii, wyszczególniając problem świądu występującego w łuszczycy. Rozdział stanowi dobre wprowadzenie do uzasadnienia podjętych badań i wyznaczonych celów rozprawy doktorskiej.

Celem głównym pracy była ocena skuteczności terapii przeciwhistaminowej przy zastosowaniu leku pierwszej generacji o dodatkowym działaniu sedatywnym – klemastyny oraz leku drugiej generacji, pozbawionego działania sedatywnego – lewocetyryzyny, w porównaniu z placebo, w redukcji świądu u chorych na łuszczycę. Cele szczegółowe pracy zostały poprawnie i jasno sformułowane w czterech punktach.

W rozdziale Materiał i metody omówiono w sposób wyczerpujący i zwięzły zastosowane metody badawcze oraz badaną populację. Dobrano obiektywną metodę badania porównawczego, randomizowanego, kontrolowanego placebo, prowadzonego w warunkach podwójnie ślepej próby. Do badań zakwalifikowano 61 chorych na łuszczycę plackowatą z towarzyszącym świądem, pełnoletnich, których proporcjonalnie przydzielono do trzech grup: leczonych klemastyną, lewocetyryzyną i placebo. Dokładnie sprecyzowano kryteria włączenia i wyłączenia udziału w eksperymencie, podano sposób zaślepienia badania i opisano stosowaną równoległe z leczeniem przeciwhistaminowym terapię łuszczycy, jednakową u wszystkich chorych. Protokół badania odpowiada rygorystycznym wymogom stawianym badaniom klinicznym. Charakterystykę pacjentów podano w tabeli 1. Do oceny klinicznej łuszczycy obok badania podmiotowego i przedmiotowego, zastosowano dwie

najczęściej wykorzystywane w tym celu skale: wskaźnik PASI (z ang. *Psoriasis Area Serevity Index*) oraz wskaźnik powierzchni ciała zajętej przez zmiany skórne BSA (z ang. *Body Surface Area*). Wszyscy pacjenci wypełnili także kwestionariusz oceniający wpływ dolegliwości skórnych na jakość życia (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI). Ocena subiektywnych odczuć pacjenta związanych ze świadem przeprowadzono przy pomocy korelujących ze sobą narzędzi: wizualnej skali analogowej (z ang. *Visual Analogue Scale*, VAS) oraz kwestionariusza oceny świadu (KOS). Uzupełniono ją o pomiary obiektywne wykonane przy pomocy akcelerometru ActiSleepPlus firmy ActiGraph z dalszym komputerowym przetwarzaniem danych oraz analizę dzienniczka snu. Badanie jednego pacjenta prowadzono przez 7 dni, co biorąc pod uwagę specyfikę świadu łuszczycowego jest wystarczającym okresem obserwacji. Schemat badania przedstawiono w tabeli i na wykresie. Metodyka badania została prawidłowo opracowana w oparciu o dostępne pozycje piśmiennictwa i dokładnie wyjaśniona w pracy.

Do analizy statystycznej zastosowano program Statistica 10.0 (Statsoft, Kraków) i posłużono się typowymi, właściwie dobranymi testami.

Wyniki opracowano starannie i przedstawiono w formie opisowej, w 103 tabelach i na 73 rycinach. Badanie ukończyło 59 spośród 61 zrandomizowanych chorych. Nasilenie łuszczycy określane w oparciu o skale PASI i BSA było podobne we wszystkich trzech grupach chorych przed włączeniem leczenia przeciwhistaminowego i na koniec terapii, co również wpływa na obiektywną ocenę stosowanych preparatów. Nasilenie świadu w badanej grupie wynosiło średnio $4,6 \pm 2,8$ punktów według 10-punktowej skali VAS oraz $11,9 \pm 4,5$ według kwestionariusza KOS. Wyniki uzyskane w obu kwestionariuszach istotnie ze sobą korelowały i jednocześnie obie skale uzupełniały się. Nasilenie świadu oceniane przy pomocy obu skal korelowało z obniżeniem jakości życia chorych, mierzonej kwestionariuszem DLQI. Jakość życia badanych wynosiła średnio $13,1 \pm 7,0$ i mieściła w przedziale od 2 do 30 punktów. Ocena świadu na podstawie zapisów aktygrafii na początku badania wykazała, że średni czas ruchów nadgarstka we śnie wynosił $34,6 \pm 20,7$ minut przy zakresie od 10 do 138 minut, średnia liczba ruchów nadgarstka $21817,1 \pm 24459,0$ przy zakresie od 3587 do 171712. Stwierdzono istotną korelację pomiędzy liczbą ruchów nadgarstka a czasem ruchów nadgarstka oraz między liczbą ruchów nadgarstka i subiektywnymi metodami oceny świadu VAS i KOS oraz jakości życia mierzonej wskaźnikiem DLQI. Średnia efektywność snu przed leczeniem wynosiła dla wszystkich chorych średnio $82,5\% \pm 8,0\%$. Wszystkie analizowane parametry nie różniły się istotnie statystycznie w poszczególnych grupach chorych przydzielonych do leczenia klemastyną,

lewocetyryzyną i placebo. Efektywność snu korelowała jedynie z liczbą ruchów nadgarstka i czasem ruchów nadgarstka. Średnie wartości wszystkich analizowanych zmiennych nie różniły się istotnie statystycznie w poszczególnych grupach chorych przydzielonych do leczenia klemastyną, lewocetyryzyną i placebo na początku badania. W kolejnych dniach badania nie obserwowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy średnimi wartościami VAS w poszczególnych grupach a istotny statystycznie spadek średniej wartości VAS w trakcie trwania eksperymentu stwierdzono w grupie chorych stosujących klemastynę i lewocetyryzynę ($p < 0,0001$), przy czym był on największy w grupie klemastyny i wyniósł $2,6 \pm 3,1$ punktów. We wszystkich grupach zaobserwowano też istotny statystycznie spadek średniej wartości KOS względem pierwszego pomiaru, największy w grupie klemastyny ($4,5 \pm 3,3$ punktów, $p < 0,0001$), nieco mniejszy w grupie lewocetyryzyny ($2,2 \pm 3,4$ punktów, $p < 0,01$) oraz najmniejszy w grupie placebo ($1,9 \pm 3,5$ punktów, $p < 0,04$). Podobnie średnie wartości DLQI na koniec leczenia nie różniły się istotnie statystycznie między poszczególnymi grupami, ich spadek istotny statystycznie w stosunku do wartości przed leczeniem odnotowano we wszystkich grupach, największy u chorych stosujących klemastynę ($9,7 \pm 5,6$ punktów, $p < 0,0001$), nieco mniejszy w grupie lewocetyryzyny ($6,6 \pm 6,2$ punktów, $p < 0,0001$) i najmniejszy w grupie placebo $3,3 \pm 3,3$ punktów ($p < 0,001$). Nie obserwowano istotnych statystycznie zmian w ocenie liczby ruchów nadgarstka i czasu ruchów nadgarstka między pomiarami przed leczeniem i na koniec leczenia w trzech analizowanych grupach. Nie stwierdzono też trendu sugerującego poprawę efektywności snu przy stosowanym leczeniu przeciwhistaminowym. Te omówione powyżej wyniki badań wydają się najistotniejsze w recenzowanej rozprawie, jednak nie wyczerpują one wszystkich przeprowadzonych przez doktorantkę niezwykle wnikliwych analiz, szczegółowo porównujących wiele parametrów dotyczących łuszczycy, wieku chorych, ich płci, na nasilenie świądu łuszczycowego. Na podkreślenie zasługuje niezwykle dokładność i staranność opracowania wyników.

Wyniki te zostały równie wnikliwie omówione i porównane do doniesień innych autorów w kolejnym rozdziale. Doktorantka dowiodła umiejętności korzystania z piśmiennictwa i krytycznego ustosunkowania się do wyników badań własnych.

Na podstawie przeprowadzonych analiz doktorantka sformułowała 5 wniosków odpowiadających na wyznaczone cele. Stwierdziła, że leki przeciwhistaminowe pierwszej i drugiej generacji mogą skutecznie zmniejszać subiektywne odczucie świądu przez chorych na łuszczycę plackowatą, co stanowi cenną praktyczną wskazówkę terapeutyczną dla dermatologów. Jednocześnie skuteczność terapii lekami blokującymi receptory histaminowe może sugerować, iż histamina odgrywa rolę w etiopatogenezie świądu łuszczycowego, co

daje podstawy do prowadzenia dalszych badań naukowych nad tym zagadnieniem. Doktorantka wykazała też przydatność wskaźnika oceny jakości życia DLQI, znanego większości polskich dermatologów i stosowanego w praktyce, jako narzędzia pomocniczego do oceny świądu oraz efektów terapii przeciwświądowych. Autorka podkreśla też słusznie potrzebę dokładniejszego opracowania i walidacji metody badania świądu za pomocą akcelerometrów, tak aby można było uznać tę metodę za rzeczywiście obiektywnie oceniającą nasilenie świądu.

Bibliografia obejmuje 205 pozycji piśmiennictwa specjalistycznego, w przeważającej części anglojęzycznego, aktualnego i trafnie dobranego. Wśród cytowanych pozycji uwzględniono prace autorów polskich.

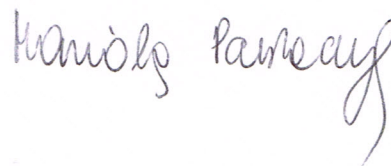
Na podkreślenie zasługuje bardzo staranne i przemyślane opracowanie tekstu, tabel i rycin. Praca napisana jest poprawną polszczyzną, bez błędów interpunkcyjnych, dojrzałym językiem naukowym z nielicznymi błędami literowymi.

Badania przeprowadzono na reprezentatywnej grupie chorych a uzyskane wyniki zachęcają do ich kontynuowania na większej populacji.

W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa na stopień doktora nauk medycznych pt.: „Ocena skuteczności leków przeciwhistaminowych pierwszej i drugiej generacji w leczeniu świądu u pacjentów z łuszczycą plackowatą”, której autorem jest lekarz Anna Domagała spełnia wszystkie wymagania konieczne dla takich opracowań.

W związku z tym wnoszę prośbę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego kształcenia podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lekarza Anny Domagały do dalszego etapu przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Mariola Pawlaczyk



Poznań, 5 maja 2014 roku.