



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Zakład Zdrowia Publicznego
Wydział Nauki o Zdrowiu

Warszawa, 15 marca 2019r.

Dr hab. n. o zdrowiu Adam Fronczak
Kierownik Zakładu Zdrowia Publicznego
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Recenzja pracy doktorskiej na stopień doktora farmacji mgr farmacji Mileny Korczak

**pt „Wpływ nefarmakologicznych metod terapii schorzeń układu ruchu na
stosowanie leków przeciwbólowych
i jakość życia u pacjentów w sanatoriach Busko-Zdrój”**

Promotor : Dr hab. n. farm. lek. med. spec. chorób wewn. Jacek Owczarek

Problematyka postępowania z pacjentami z chorobami układu ruchu jest bardzo złożona. Proces destrukcji i zniekształceń stawów i układu kostnego oraz bólu jest od wielu lat ogromnym wyzwaniem dla fachowych pracowników ochrony zdrowia. Problem ten dotyczy, szczególnie w krajach rozwiniętych, wielu milionów pacjentów. Choroby układu ruchu stanowią niejednorodną grupę i zawsze należy rozważyć właściwą strategię leczenia w zależności od podgrupy tych schorzeń. W arsenale działań poprawiających stan chorych mamy niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ-ty), sterydy, leki biologiczne, fizjoterapię i leczenie ruchem. Szczególnie leczenie biologiczne i leki biopodobne zyskują na znaczeniu i odpowiednio wcześnie zastosowane dają bardzo dobre efekty lecznicze w grupach chorych na RZS i ZZSK. Zostaje ogromna grupa chorych z procesami zwyrodnieniowymi, dla których leczenie sanatoryjne, szeroko stosowana rehabilitacja i niesterydowe leki przeciwzapalne stanowią podstawę leczenia.

Doktorantka w swej dysertacji podjęła się ciekawego zadania polegającego na ocenie wpływu leczenia sanatoryjnego na zmianę konsumpcji NLPZ-ów przez pacjentów. W piśmiennictwie jest niewiele danych na ten temat.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska liczy 177 stron. Zawiera 15 rozdziałów w tym obszerny załącznik 12.3 zawierający dodatkowe tabele wyników od strony 114 do 177 dający możliwość wglądu w szczegółowo uporządkowane wyniki pracy.

Załącznik 12.1 to pozytywna opinia Komisji Etyki Badań Naukowych Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki z dnia 10 grudnia 2013r zaprojektowanego eksperymentu medycznego, który został zwieńczony niniejszą rozprawą doktorską.

Rozdział 10 zawiera 173 pozycje piśmiennictwa w tym 52 artykuły w periodykach anglojęzycznych

Wstęp krótko i rzeczowo opisuje problem medyczny, którego praca dotyczy. Syntetycznie zostały opisane schorzenia układu ruchu. Zabrakło jednak opisu ZZSK, schorzenia na które choruje około 150000 osób w Polsce i w kryteriach włączenia na str. 31 choroba ta jest wymieniona a także na str. 21.

Cel pracy został zdefiniowany czytelnie i jasno. Celem pracy była zależna od czasu pobytu w sanatoriach Busko-Zdrój ocena wpływu nefarmakologicznych metod terapii schorzeń układu ruchu na częstość zażywania leków z grupy NLPZ oraz jakość życia u dorosłych pacjentów obojga płci.

Hipotezy badawcze, do weryfikacji których posłużono się analizą odpowiedzi uczestników na pytania zawarte w autorskim kwestionariuszu sformułowano trafnie i rzeczowo.

Hipoteza 1: Leczenie uzdrowiskowe przyczynia się do ograniczenia występowania dolegliwości bólowych.

Hipoteza 2: Leczenie uzdrowiskowe przyczynia się do zmniejszenia stosowania leków przeciwbólowych z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

Hipoteza 3: Leczenie uzdrowiskowe przyczynia się do poprawy aktywności fizycznej i sprawności ruchowej.

Hipoteza 4: Leczenie uzdrowiskowe przyczynia się do zmniejszenia problemów psychologicznych w odniesieniu do samopoczucia i emocjonalności.

Interesująco przedstawiono terapię nefarmakologiczną wybranych schorzeń związanych z narządem ruchu. Doktorantka opisała szczegółowo leczenie sanatoryjne i uzdrowiskowe w Busku-Zdroju dysponującym ponad 2000 łóżek w 11 sanatoriach i 2 szpitalach. Stosowane metody lecznicze obejmują: kąpiele mineralne, zabiegi borowinowe,

hydroterapię, inhalacje, kuracje pitne, kinezyterapię (ćwiczenia zbiorowe i indywidualne) i fizykoterapię. Z dużym znanstwem tematu został opisany podrozdział 3.4 dotyczący stosowania i powikłań po NLPZ-tach a także ich mechanizmu działania zależnego od poliformizmu genetycznego. Dobrze zostały opisane metody badania jakości życia uwzględniające definicję Międzynarodowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*), iż zdrowiem określa się nie tylko brak choroby, ale także „dobrostan fizyczny, psychiczny i społeczny”. Otrzymujemy szeroki przegląd metod pomiaru jakości życia i narzędzi badawczych. Jakość życia nabiera szczególnego znaczenia u chorych z chorobami reumatoidalnymi i zwyrodnieniowymi. Badania nad jakością życia w chorobach przewlekłych są cennym źródłem informacji. Wskazują „punkt widzenia” pacjenta, który może być całkowicie odmienny od prezentowanego przez instytucjonalną opiekę medyczną i mogą być pomocne w podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Wyniki takich badań mogą wskazywać na niezauważane przez lekarzy potrzeby pacjentów oraz zapewnić im profesjonalną opiekę medyczną.

Badanie zostało przeprowadzone w okresie od 1 stycznia 2014 roku do 31 grudnia 2016 roku. Do badania zakwalifikowano 170 dorosłych pacjentów obu płci poddawanych zabiegom sanatoryjnym - według kwalifikacji lekarskiej – w uzdrowisku Busko-Zdrój. Warunkiem kwalifikacji były wymienione niżej **kryteria włączenia**:

1. Wiek \geq 18 r.ż.
2. Schorzenie układu ruchu: reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, choroba zwyrodnieniowa stawów, następstwa osteoporozy, dyskopatie.
3. Świadome wyrażenie zgody na badanie.
4. Stosowanie leków przeciwwzapalnych/przeciwbólowych z grupy NLPZ.

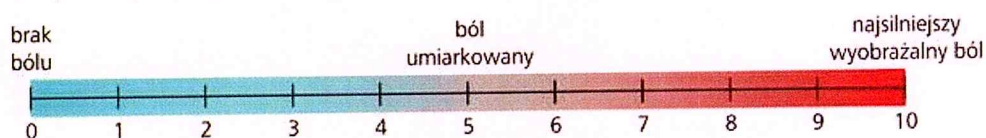
Pacjenci po zapoznaniu się z przebiegiem badania (informacja ustna i pisemna) wyrażali pisemną zgodę na udział w badaniu – zgodnie z jego protokołem. Po przeprowadzeniu wstępnego badania klinicznego, które stanowiło standardową kwalifikację do zabiegów sanatoryjnych, pacjent otrzymywał i wypełniał 3 egzemplarze ankiety w odstępach tygodniowych. W trakcie prowadzenia badania pacjenci otrzymywali niezbędną farmakoterapię, zgodnie z ich stanem zdrowia i chorobami współistniejącymi. W szczególności chorzy byli poinformowani o odnotowywaniu ilości i częstości zażywania leków z grupy NLPZ, które zażywali przed kwalifikacją do badania. Pacjenci zostali również zapoznani z nazwami tych leków (zostali zapoznani pisemnie) w celu ułatwienia kontroli zażywania tych preparatów.

Kryteria wykluczenia z badania obejmowały:

1. Niestosowanie leków przeciwzapalnych/przeciwbólowych.
2. Zążywanie tylko paracetamolu jako leku przeciwbólowego.
3. Wycofanie zgody na badanie.

Przy konstrukcji narzędzia badawczego zostały wykorzystane pytania autorskie opracowane na potrzeby tego badania w oparciu o:

a) Wizualną skalę oceny bólu (VAS – ang. Visual Analog Scale) (skala 10 punktowa)



Rysunek 1. Skala VAS. Źródło: Instytut Diagnostyki i Leczenia Bólu¹

b) Zmodyfikowaną skalę SF-36 wg Tylka i Piotrowicz

Skala SF-36 wg Tylka i Piotrowicz jest oparta na ocenie jakościowej. Kwestionariusz wykorzystany w pracy był przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia przez pacjenta/uczestnika badania. Składał się z pytań, które pozwalały opisać jakość życia.

Badanie miało charakter czasowo-zależny. Pacjenci wypełniali ten sam kwestionariusz trzykrotnie, tj. w I, II i III tygodniu podczas pobytu w sanatorium Busko-Zdrój – co stanowi element nowości w tej pracy. Daje to nam szczegółowy wgląd w stan kliniczny pacjenta. W badaniu zastosowano mierniki pierwszo- i drugorzędowe. Pierwsza grupa mierników służyła ocenie wpływu nefarmakologicznych, uzdrowiskowych metod leczenia schorzeń układu ruchu na zużycie leków. Mierniki drugorzędowe wykorzystano do oceny jakości życia pacjentów.

Analizę statystyczną zebranych danych ankietowych przeprowadzono z zastosowaniem programu Statistica przyjmując poziom istotności statystycznej $p < 0,05$.

Wykonano analizę opisową. Różnice pomiędzy danymi tygodniami analizowano przy zastosowaniu testów:

- ANOVA Friedmana i współczynnika zgodności Kendalla (analiza wariancji ANOVA) powtarzanych pomiarów dla rang Friedmana
- Test Post Hoc dla ANOVA Friedmana.

Analizę wykonano dla całej populacji oraz w zależności od:

- a) wieku przyjmując następujące kategorie wiekowe [4]:
do 50 lat; 51-60 lat; 61-70 lat oraz powyżej 71 lat;
Przedziały wiekowe podobne jak w badaniu Jurczak i wsp.[4]
- b) płci,
- c) miejsca zamieszkania,
- d) czasu leczenia choroby.

Różnice pomiędzy grupami odpowiedzi w analizowanym tygodniu oszacowano z wykorzystaniem testu U Manna-Whitneya i ANOVA Kruskala-Wallis;

Analizę wykonano w zależności od:

- a) wieku przyjmując następujące kategorie wiekowe:
do 50 lat; 51-60 lat; 61-70 lat oraz powyżej 71 lat,
- b) płci,
- c) miejsca zamieszkania,
- d) czasu leczenia choroby.

Dobór metod statystycznych oceniam wysoko. Zastosowane narzędzia statystyczne są właściwe, uzyskane wyniki są miarodajne i dobrze zinterpretowane.

Doktorantka przejrzyście i bardzo czytelnie zaprezentowała uzyskane wyniki. W badaniu uczestniczyło 170 osób, w tym 85 (50%) kobiet. Średnia wieku wynosiła 64,6 lat. Wiek badanych najczęściej mieścił się w przedziale 61-80 lat (N=125; 74%). Uczestnikami leczenia sanatoryjnymi w Busko-Zdroju były głównie osoby:

1. otrzymujące emeryturę (114 osób; 70% badanych),
2. ze średnim i wyższym wykształceniem (41% i 38%),
3. mieszkające w mieście (104 osoby; 61% badanych),
4. leczące się 6 lat i więcej (131 osób; 77% badanych)

Wśród chorób przewlekłych uczestnicy badania najczęściej wymieniali: nadciśnienie tętnicze (104 pacjentów, 61%), osteoporozę (41 pacjentów, 24%) oraz choroby tarczycy (34 pacjentów, 20%) i cukrzycę (33 pacjentów, 19%)

Ocena częstości występowania bólu

W badanej grupie pacjentów wszyscy pacjenci uskarżali się na dolegliwości bólowe; ból występował przez większą część roku (51%). Podobna częstość dolegliwości bólowych dotyczyła zarówno kobiet, jak i mężczyzn, bez względu na miejsce zamieszkania oraz czas trwania objawów.

Intensywność bólu w skali od 1-10 (wg skali VAS)

W pierwszym tygodniu leczenia sanatoryjnego większość pacjentów (45 pacjentów, 27%) przypisała doznawanym dolegliwościom bólowym 5 stopień w 10-stopniowej skali VAS. Niewielu uczestników badania uskarżało się na ból o największym (stopień 9-10, 3%) lub o najmniejszym nasileniu (stopień 1-2, 9% pacjentów). W trzecim tygodniu kuracji uzdrowskiej najwięcej pacjentów (49; 31%) opisywało odczuwany ból w stopniu 2 w skali VAS. Odnotowano znamienne zmniejszenie intensywności zgłaszanych dolegliwości bólowych wraz z wydłużeniem trwania pobytu w sanatorium ($p < 0,05$, I vs. II; I vs. III oraz II vs. III tydzień;). Istotne zmniejszenie dolegliwości bólowych zgłaszali pacjenci chorujący 6 lat i więcej.

Ocena wpływu bólu związanego z chorobą na czynności dnia codziennego

Podczas pobytu w sanatorium Busko-Zdrój odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie liczby pacjentów zgłaszających wpływ bólu, który bardzo zakłócał czynności dnia codziennego. Jednocześnie zwiększyła się liczba osób, która deklarowała, że ból nie zakłóca tych czynności. Dotyczyło to zarówno kobiet, mężczyzn oraz mieszkańców miast i wsi.

Ocena częstości odczuwania dolegliwości bólowych w pierwszym, drugim i trzecim tygodniu kuracji uzdrowskiej i stosowaniu zabiegów uzdrowskich

Po pierwszym tygodniu stosowania zabiegów uzdrowskich większość pacjentów (37%) przyznała, że rzadko odczuwa dolegliwości bólowe. Aż 34% ankietowanych deklarowało częste występowanie podobnych dolegliwości. Po upływie trzech tygodni zwiększył się odsetek pacjentów (65%) zgłaszających znikome odczuwanie bólu (łącznie odpowiedzi: bardzo rzadko, nigdy). Jednocześnie jedynie 6% uczestników badania przyznało, że dolegliwości bólowe towarzyszą im często bądź bardzo często. Opisywane różnice były istotne statystycznie ($p < 0,05$, I vs. II; I vs. III oraz II vs. III tydzień). Jak wykazano, podczas kuracji uzdrowskiej w sanatorium Busko-Zdrój zarówno kobiety, jak i mężczyźni deklarowali ustąpienie dolegliwości bólowych. Nie wykazano wpływu płci na odnotowaną poprawę. Podobne zmniejszenie odczuwania bólu wraz z długością trwania pobytu w sanatorium zaobserwowano u pacjentów należących do wszystkich kategorii wiekowych. Poprawę obserwowano już w II tygodniu leczenia.

Ocena częstości stosowania leków przeciwbólowych w poszczególnych tygodniach leczenia w sanatorium Busko-Zdrój

Odnotowano istotne statystycznie zwiększenie liczby pacjentów, którzy w ogóle nie stosowali leków przeciwbólowych z grupy NLPZ podczas pobytu w uzdrowisku Busko-Zdrój (11% w I tygodniu vs. 21% w III tygodniu). Zmniejszyła się również liczba pacjentów, którzy stosowali ww. leki przeciwbólowe i przeciwzapalne stale (11% w I tygodniu vs. 8% w III tygodniu) oraz doraźnie, w razie bólu (59% w I tygodniu vs. 51% w III tygodniu). Powyższe ograniczenia w przewlekłym przyjmowaniu leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych dotyczyły zwłaszcza kobiet oraz pacjentów mieszkających na wsi.

Ocena wpływu leczenia sanatoryjnego na ograniczanie przyjmowania leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych w pierwszym, drugim i trzecim tygodniu kuracji uzdrowiskowej

Po pierwszym tygodniu kuracji uzdrowiskowej większość pacjentów, tj. 64 osoby (38%), deklarowała, że leczenie sanatoryjne w niewielkim stopniu ogranicza przyjmowanie leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych. Po upływie trzech tygodni pobytu w uzdrowisku w opinii u większości ankietowanych (48%) stosowane zabiegi w dużym stopniu ograniczyły stosowanie ww. leków. Różnice te były istotne statystycznie. Potwierdziło to znamienne zmniejszenie odsetka pacjentów przyjmujących NLPZ w trzecim tygodniu leczenia. Leczenie sanatoryjne przyczyniło się do redukcji przyjmowania leków tych zarówno przez kobiety, jak i przez mężczyzn. W tej ostatniej grupie pacjentów odnotowano istotne statystycznie ograniczenie farmakoterapii już w drugim tygodniu leczenia. Opisywane korzyści z leczenia uzdrowiskowego dotyczyły pacjentów chorujących rok i dłużej.

W tym miejscu należy stwierdzić, że Doktorantka nie informuje w swej pracy jakich leków pacjenci zażywali mniej? Czy zmniejszenie zażywania leków było istotne we wszystkich podgrupach NLPZ-tów czy dotyczyło tylko pewnych podgrup?

Ocena wpływu stosowania zabiegów uzdrowiskowych na ograniczenie możliwości wykonania czynności, takich jak: pokonywanie jednego lub kilku pięter schodów oraz pokonywanie dystansu 100m, 500m i 1 km podczas pobytu w sanatorium.

Analiza całej badanej grupy wykazała, że leczenie sanatoryjne przyniosło poprawę wydolności wysiłkowej, co przejawiało się zniesieniem ograniczeń w pokonywaniu jednego i kilku pięter schodów. W zakresie pokonywania kilku pięter poprawę podczas leczenia uzdrowiskowego odnotowały kobiety ($p=0,0041$), mieszkańcy miast i wsi ($p<0,05$) oraz osoby chorujące rok i więcej. Większą poprawę wydolności zaobserwowano u pacjentów w zakresie pokonywania jednego piętra. Leczenie sanatoryjne przyniosło poprawę wydolności wysiłkowej, co przejawiało się wydłużeniem pokonywanego dystansu (1 km, 500 m; 100 m). Korzyści dotyczyły zarówno dłuższych (1 km), jak i krótszych odległości (100 m). W trzecim tygodniu pobytu w sanatorium znaczny odsetek pacjentów zgłaszał brak ograniczeń w ich pokonywaniu (60% – 1 km; 89% – 500 m; 95% – 100 m)..

Leczenie sanatoryjne w Busko-Zdrój znamienne statystycznie poprawiło ocenę samopoczucia pacjentów w drugim ($p<0,05$) i dalej – w trzecim tygodniu pobytu ($p<0,05$).

Dyskusja została poprowadzona bardzo dobrze. Doktorantka umiejętnie i trafnie przedstawia uzyskane przez siebie wyniki w kontekście danych z literatury polskiej i zagranicznej. Przedstawiona przez Doktorantkę dyskusja dowodzi opanowania przez Doktorantkę warsztatu badawczego i koncepcyjnego.

Efektywność przeprowadzonych analiz została przedstawiona przez Doktorantkę w formie wniosków w odniesieniu do postawionych we wstępie pracy hipotez.

Hipoteza 1: Leczenie uzdrowiskowe przyczynia się do ograniczenia występowania dolegliwości bólowych.

Choroby układu ruchu należą do najczęstszych problemów zdrowotnych, a dolegliwości bólowe z nimi związane w istotny sposób pogarszają jakość życia. Leczenia sanatoryjne w Busko-Zdroju istotnie zmniejsza odczuwanie bólu, niezależnie od płci, miejsca zamieszkania zwłaszcza u osób w wieku 51 lat i więcej oraz chorujących na choroby układu ruchu przez okres 6 lat i więcej, już po pierwszym tygodniu leczenia sanatoryjnego. Jednocześnie obserwowano, że dolegliwości bólowe nie zakłócały czynności dnia codziennego, bez względu na płeć, miejsce zamieszkania, w wieku 51 lat i więcej, chorujących na choroby układu ruchu rok i więcej.

Hipoteza 2: Leczenie uzdrowiskowe przyczynia się do zmniejszenia stosowania leków przeciwbólowych z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

Z nasileniem dolegliwości bólowych zwiększa się zapotrzebowanie na leki przeciwbólne z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych, przeciwbólowych co może powodować groźnie powikłania polekowe. Trzytygodniowe nefarmakologiczne, uzdrowiskowe metody leczenia schorzeń układu ruchu w Uzdrowisku Busko-Zdrój istotnie zmniejszają zużycie leków przeciwbólowych, niezależnie od płci, zwłaszcza u osób powyżej 60 roku życia, głównie mieszkańców miast i chorujących na choroby układu ruchu więcej niż rok. Zmienił się model w kierunku ograniczenia stosowania leków przeciwbólowych zwłaszcza u kobiet i mieszkańców wsi.

Hipoteza 3: Leczenie uzdrowiskowe przyczynia się do poprawy aktywności fizycznej i sprawności ruchowej.

Jednym z dominujących objawów chorób układu kostno-stawowego jest ograniczenie aktywności fizycznej i sprawności ruchowej. Leczenie uzdrowiskowe w badanym ośrodku sanatoryjnym w okresie 3 tygodni w istotnym stopniu poprawiało funkcjonowanie pacjentów w zakresie wykonywania czynności dnia codziennego, pokonywania wysokości oraz długości dystansu.

Hipoteza 4: Leczenie uzdrowiskowe przyczynia się do zmniejszenia problemów psychologicznych w odniesieniu do samopoczucia i emocjonalności.

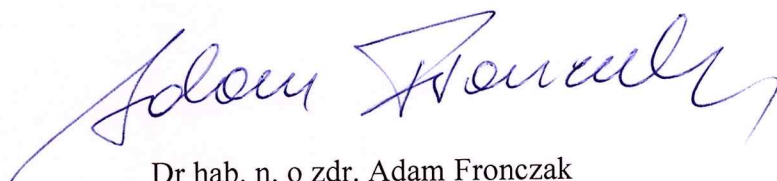
W przebiegu chorób układu kostno-stawowego bardzo często występują problemy behawioralne dotyczące: subiektywnego odczucia choroby, poprawy samopoczucia, kontaktów z przyjaciółmi i rodziną. Subiektywna ocena jakości życia w tym zakresie w trakcie leczenia uzdrowiskowego w sanatorium Busko-Zdrój jest pozytywna. Obserwowano korzystny efekt leczenia bez względu na płeć i miejsce zamieszkania. Zaobserwowano jednocześnie, że poprawa stanu emocjonalnego w istotny sposób zmniejsza ograniczenia wykonywania czynności codziennych.

W pracy wykazano w sposób wiarygodny, że trzytygodniowe leczenie sanatoryjne w Busko-Zdrój wpływa na ograniczenie zażywania leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych z grupy NLPZ oraz poprawia jakość życia pacjentów.

Podsumowanie

Praca napisana jest z dużą starannością, bez istotnych błędów językowych, interpunkcyjnych czy stylistycznych. Praca stanowi rozwiązanie istotnego problemu badawczego a wyniki w sposób czytelny potwierdzają dobrze postawione hipotezy badawcze. Praca w pełni odpowiada wymogom stawianym opracowaniom naukowym na poziomie doktorskim. Stwierdzam zatem, iż rozprawa doktorska Pani mgr farmacji Mileny Korczak pt „Wpływ nefarmakologicznych metod terapii schorzeń układu ruchu na stosowanie leków przeciwbólowych i jakość życia u pacjentów w sanatoriach Busko-Zdrój” stanowi samodzielne rozwiązanie problemu naukowego i dowodzi opanowania warsztatu naukowego. Praca spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2003 r. Nr 65, poz.595 z późn. Zm.)

Zwracam się z wnioskiem do Wysokiej Rady Wydziału Farmacji Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie Doktorantki, mgr farmacji Mileny Korczak do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na nowatorskie i kompleksowe przedstawienie problemu medycznego milionów polskich pacjentów i wskazanie kierunku postępowania wnioskuję do Wysokiej Rady o wyróżnienie rozprawy.



Dr hab. n. o zdr. Adam Fronczak