

Recenzja rozprawy
Michał Karliński

Warszawa, 16.10.2021r.



Michał Karliński, dr hab. n. med.

Instytut Psychiatrii i Neurologii

II Klinika Neurologiczna

Ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarza Łukasza Sokołowskiego pt.: „Analiza wybranych parametrów biochemicznych i czynnościowych w ocenie skuteczności terapii stopniowanym wysiłkiem fizycznym u chorych z zespołem przewlekłego zmęczenia”.

Problem badawczy

Zespół przewlekłego zmęczenia (ang. *myalgic encephalomyelitis / chronic fatigue syndrome*, ME/CFS) jest jednostką chorobową o dużym i najprawdopodobniej niedoszacowanym znaczeniu medycznym oraz społecznym. Dotyka głównie osoby w wieku produkcyjnym i przedprodukcyjnym. Jego objawami osiowymi są przewlekłe zmęczenie oraz nietolerancja wysiłku fizycznego. Uwagę zwraca wyraźna ewolucja kryteriów diagnostycznych oraz złożoność etiologiczna. Możliwy udział infekcji wirusowej jako czynnika spustowego może mieć istotne znaczenie w kontekście aktualnie obserwowanych długofalowych konsekwencji przebycia zakażenia SARS-CoV-2.

Dotychczas przeprowadzone badanie nad możliwymi strategiami terapeutycznymi w ME/CFS nie pozwoliły wypracowanie złotego standardu leczenia. Względnie najmocniejsze dowody naukowe, pochodzące również z badań z randomizacją, przemawiają na korzyść stosowania terapii stopniowanym wysiłkiem fizycznym (ang. *graded exercise therapy*, GET) jako terapii pierwszego wyboru. Jak słusznie zauważa jednak Kandydat, różnorodność fenotypową ME/CFS, niejednorodność populacji i interwencji oraz szerokie stosowanie subiektywnych miar efektów wskazują na potrzebę dalszych prac badawczych. W tym prac mających na celu ustalenie predyktorów skuteczności podejmowanej interwencji oraz ukończenia pełnego programu GET.

Dlatego podjęty przez Kandydata temat należy uznać za ważny poznawczo oraz istotny dla codziennej praktyki klinicznej.

Strona formalna rozprawy

Przedstawiona do oceny rozprawa została zrealizowana w Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu pod kierunkiem prof. dr hab. Pawła Zalewskiego oraz dr hab. Katarzyny Buszko. Ma typowy układ i zawiera wszystkie wymagane części. Liczy 162 strony, jest podzielona na 14 rozdziałów, zawiera 18 rycin, 22 tabele, 268 pozycji piśmiennictwa oraz kopię uchwały Komisji Bioetycznej Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy (decyzja nr KB332/2013) wraz z aneksem.

W tekście można zauważyć bardzo pojedyncze błędy literowe i redakcyjne. Uwagę zwraca również nieco nadmiarowe raportowanie wartości zmiennych ilościowych z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku. Powyższe niedoskonałości nie ujmują jednak wartości rozprawy.

Strona merytoryczna rozprawy

Wstęp został podzielony na 8 podrozdziałów, w których Kandydat omówił ewolucję kryteriów rozpoznawania ME/CSF, epidemiologię, etiologię, naturalny przebieg, symptomatologię, stosowane testy diagnostyczne oraz możliwości terapeutyczne. W sposób szczególny opisał zalety i ograniczenia GET. Wstęp jest napisany wyczerpująco i z odniesieniami do aktualnego piśmiennictwa. Dowodzi umiejętności prowadzenia logicznego wywodu, świadczy o szerokiej wiedzy dotyczącej badanego obszaru i stanowi dobre uzasadnienie dla podjęcia badań będących przedmiotem niniejszej rozprawy.

Głównym celem badania była (i) ocena wpływu niefarmakologicznego postępowania terapeutycznego (terapia ćwiczeniami GET), na objawy nasilenia zmęczenia u pacjentów z ME/CFS oraz (ii) próba zidentyfikowania markerów skuteczności terapii GET w tej grupie chorych. Użyty w tej części rozprawy termin „marker skuteczności terapii” jest nieco nieprecyzyjny. Może sugerować, że intencją badawczą było określenie predyktorów dobrej odpowiedzi na terapię w grupie poddanej pełnemu cyklowi GET (*responders vs non-responders*). Natomiast z dalszej treści pracy wynika, że faktyczną intencją było określenie predyktorów rezygnacji z terapii GET. Powyższa niejednoznaczność sformułowań nie ujmuje wartości rozprawy. Jednak powinna zostać wyeliminowana podczas przygotowywania tekstu ewentualnej publikacji.

Cele szczegółowe w liczbie 5 zostały sformułowane w sposób przejrzysty, są adekwatne do sformułowanych uprzednio celów głównych i zostały właściwie zaadresowane w raportowanych wynikach.

Badanie ma charakter prospektywnej analizy kolejnych pacjentów w wieku 24-55 lat, u których w latach 2014-2016 postawiono rozpoznanie ME/CFS i wdrożono badaną interwencję - trwającą od 14 do 25 tygodni terapię GET. Szeroko zakrojona akcja informacyjna pozwoliła na zgromadzenie 1400 ochotników, spośród których wstępnie zakwalifikowano 92 osoby z czego u 69 potwierdzono ME/CFS. Spośród 69 osób z MF/CFS 34 ukończyły terapię i została poddana analizie porównującej stan sprzed rozpoczęcia GET ze stanem po zakończeniu GET. Dodatkowo przeprowadzone została porównanie początkowych charakterystyk tychże 34 osób z charakterystykami 35 osób, które z różnych powodów nie rozpoczęły lub nie ukończyły pełnego cyklu terapii.

Kandydat starannie i wyczerpująco opisuje procedurę doboru grupy oraz metody badawcze. Przyjęta metodyka, w tym metodyka analizy statystycznej, jest adekwatna i nie budzi istotnych zastrzeżeń.

Oczywiście optymalnym sposobem oceny efektywności terapii byłoby przeprowadzenie badania z randomizacją i zaślepioną oceną punktu końcowego, kontrolowanego brakiem terapii GET. Jednak w przypadku badanej ścieżki terapeutycznej takie podejście stwarzałoby istotne trudności rekrutacyjne oraz wątpliwość etyczną wynikającą z istniejących już słabych dowodów dotyczących skuteczności.

Rozdział opisujący wyniki zostały podzielony na podrozdziały odnoszące się z osobna do (i) podstawowych danych antropometrycznych, (ii) objawów zmęczenia mierzonych przy pomocy dedykowanych skal klinicznych, (iii) parametrów hemodynamicznych wraz z czynnościowymi parametrami układu autonomicznego, (iv) parametrów ergospirometrycznych oraz (v) markerów funkcji mitochondriów.

Wyniki opisane są w sposób satysfakcjonujący tekstem, który uzupełniają adekwatne tabele oraz ryciny. Na uznanie zasługuje przyjęty w rozprawie sposób graficznej prezentacji porównań niektórych zmiennych ilościowych, uwzględniający zmiany stanów poszczególnych pacjentów.

Uwagę zwraca wysoki (49%) odsetek pacjentów rezygnujących z terapii, wyższy niż we wcześniejszych badaniach. Możliwe przyczyny tego zjawiska Kandydat omawia szczegółowo w rozdziale V.3. W mojej ocenie brakuje nieco szerszego ilościowego opisu deklarowanych przez pacjenta oraz potencjalnych przyczyn rezygnacji z terapii, chociażby przedstawiającego jaka część chorych w ogóle nie podjęła terapii GET a jaka część zrezygnowała w trakcie terapii i na jakim jej etapie.

Dyskusja wyników i wnioski

Dyskusja jest podzielona na 3 podrozdziały, ze szczególnym uwzględnieniem problemu rezygnacji z terapii GET. W tej części rozprawy Kandydat w sposób wyczerpujący, wnikliwy i krytyczny odnosi się do uzyskanych wyników. Syntetycznie zestawia je z aktualnym piśmiennictwem oraz umiejętnie interpretuje.

Udokumentowany został korzystny wpływ GET na subiektywne i niektóre obiektywne miary efektu. W mojej ocenie brakuje jednak komentarza odnoszącego się do istotności klinicznej stwierdzonej w toku badania istotnej statystycznie poprawy w zakresie pułapu tlenowego (VO₂ max). Brak jednoznacznego zidentyfikowania czynników ryzyka niezrealizowania terapii jest sam w sobie również wartościowym wynikiem.

Wnioski sformułowane są w sposób poprawny i precyzyjny. Odnoszą się do wszystkich postawionych w pracy szczegółowych celów badawczych.

Podsumowując, całość pracy Kandydata oceniam bardzo wysoko. Temat jest ważny, zastosowana metodyka poprawna, prezentacja wyników wyczerpująca, dyskusja interesująca, a wyciągnięte wnioski uzasadnione. Pewne zidentyfikowane w niniejszej recenzji niedoskonałości nie umniejszają wartości pracy.

Konkluzja recenzji

Stwierdzam, że rozprawa lekarza Łukasza Sokołowskiego pt.: „Analiza wybranych parametrów biochemicznych i czynnościowych w ocenie skuteczności terapii stopniowanym wysiłkiem fizycznym u chorych z zespołem przewlekłego zmęczenia” prezentuje bardzo dobry poziom naukowy i spełnia warunki określone w art. 13 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 późniejszymi zmianami). Stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną Kandydata oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o dopuszczenie lekarza Łukasza Sokołowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

M. Kociński