

Kierownik Katedry: dr hab. med. Ryszard Gajdosz prof. KA

## OCENA

Rozprawy doktorskiej mgr Małgorzaty PAPLACZYK. „STRATEGIE RADZENIA SOBIE Z BÓLEM PRZEWLEKŁYM W PRZEBIEGU CHOROBY NIEDOKRWIENNEJ KOŃCZYN DOLNYCH – UDZIAŁ CYTOKIN I SUBSTANCJI P”.

### Uwagi wstępne

Rozprawa doktorska mgr Małgorzaty Paplaczyk jest efektem Jej zainteresowań naukowych i klinicznych, związanych ze sposobami radzenia sobie z bólem przewlekłym i postępowaniem przeciwbólowym u pacjentów z chorobą niedokrwienną kończyn dolnych. Zainteresowania te opierają się także na analizie potrzeb chorych z poważną patologią naczyniową w zakresie kończyn dolnych, a zatem i jakości życia tychże chorych. Jednak niezależnie od zainteresowań Doktorantki w zakresie opanowania bólu szczególnie należy podkreślić fascynacje nowoczesnym warsztatem badawczym w rozpoznawaniu etiologii bólu jakim jest możliwość rozeznania roli m.in. cytokin w inicjacji i patologii bólowej. Niezbyt często spotyka się wśród badań realizowanych przez klinicystów tak szeroko-spektralne podejście do problemu bólu w ogóle, a wyjątkowo w aspekcie bólu pochodzenia naczyniowego. Wiadomo, że szczególnie w bólu pochodzenia naczyniowego i neuropatycznego analiza etiologii bólu -a w konsekwencji postępowanie przeciwbólowe- jest niezwykle istotne. Zaniedbania w tej dziedzinie istnieją i skutkują niepomysłnie m.in. w aspekcie etycznym, bowiem każdy pacjent zasługuje na pozbawienie lub znaczną redukcję doznań bólowych. Obecnie w światowym piśmiennictwie problem oceny nasilenia bólu i leczenia tej patologii jest dość szeroko analizowany, jednak nadal brakuje

doskonalszej metody rozpoznawania powstawania bólu niejako w fazie in status nascendi. Brakuje także wystarczających pozycji piśmiennictwa łączących patofizjologiczną diagnostykę rozpoznawania bólu z jednoczesną strategiczną rekomendacją radzenia sobie z tymże bólem. Doktorantka w swoim opracowaniu zaplanowała przynajmniej częściowo niedobór wiedzy w tym zakresie zniwelować. Problem ten ogniskuje się szczególnie w obszarach leczenia bólu przewlekłego w geriatrici i medycynie paliatywnej, gdzie rozległa patologia naczyniowa generuje znaczne nasilenie bólu, zaś tenże ból bezpośrednio wpływa na jakość życia, a nawet wydolność układów ważnych życiowo w ogóle. W Polsce -w obrębie medycyny zabiegowej- tylko nieliczni badacze zajmują się naukowo tym problemem, zaś w medycynie klinicznej badania nad genezą powstawania bólu i skutecznością jego leczenia oraz jakością życia /w aspekcie redukcji bólu/ są badaniami niezbyt często podejmowanymi przez lekarzy. Nad tym stanem rzeczy należy ubolewać, ponieważ wzrost zachorowań w zakresie układu naczyniowego kończyn nie idzie w parze z właściwą oceną nasilenia bólu, psychiki chorego, jego oczekiwań, a w efekcie adekwatnej oceny jakości życia tychże chorych. Odpowiednia ocena jakości zabezpieczenia przeciwbólowego i zaproponowanie adekwatnej strategii radzenia sobie z bólem w wymienionych chorobach, bez wątpienia wpłynie na korzystniejszy trend rozwojowy w medycynie, który powinien uwzględniać podmiotowość pacjenta. Jednak w celu naukowego poparcia tejże tezy, należy obiektywnie ocenić określone braki, celem postawienia właściwej diagnozy i wypracowania adekwatnych metod poprawienia istniejącego stanu. Powinno się to dokonywać przy użyciu wystandaryzowanych, obiektywnych i uznanych naukowo narzędzi badawczych. Zatem wszystkie inicjatywy badawcze, zmierzające do poszerzenia wiedzy o rozpoznaniu i leczeniu bólu w kontekście patologii naczyniowej należy powitać z radością. Jest to tym bardziej istotne obecnie, kiedy oczekiwania pacjentów, wymogi ich podmiotowości, są potrzebą etyczną i socjologicznym fenomenem. Pozwoli to na dostosowanie metod kształcenia do wymogów współczesnej ochrony zdrowia i w tym właśnie celu niezbędne są badania aktualnego stanu rzeczy. Doktorantka ten właśnie element rozpoznania i opanowania bólu postanowiła w swojej pracy przedstawić, ocenić dotychczasowe dokonania i zaproponować nowoczesne metody badawcze jakie stwarza dobre laboratorium z dziedziny szeroko pojętej patofizjologii i immunologii. Problem poruszany przez Doktorantkę jest istotny bowiem ciągle brak złotego standardu w diagnostyce bólu pochodzenia niedokrwiennego, zarówno pod względem laboratoryjnym jak i klinicznym. Także ten aspekt pracy doktorskiej mgr Paplaczek – szczególnie w wymiarze oceny cytokin i substancji P należy dobitnie podkreślić. Aktualnie w leczeniu bólu pooperacyjnego stosuje się różne metody diagnostyki oraz terapii, które są już dość dobrze poznane i stosowane, gorsza sytuacja istnieje w obszarze bólu o etiologii niedokrwiennej. Należy zatem poszukiwać takich metod diagnostyki i znoszenia bólu pochodzenia naczyniowego,



które będą najkorzystniejsze z jednoczesną ich efektywnością w obszarze radzenia sobie z tymże bólem.

## Ocena ogólna

Zasadniczym i głównym celem pracy Autorki było określenie markerów stanu zapalnego i substancji P w nasileniu przewlekłego bólu u chorych z chorobą niedokrwienną kończyn dolnych w aspekcie strategii radzenia sobie z bólem. Badanie nosi charakter obserwacyjny z grupą kontrolną. W badaniach własnych Autorka wykorzystwała standaryzowane narzędzia badawcze: Kwestionariusz Strategii Radzenia Sobie z Bólem Przewlekłym (CSQ), skalę oceny nasilenia bólu (NRS), a także autorski dokument sondażu diagnostycznego, wybrane testy diagnostyczne klasyfikacji niedokrwienia, oraz analizę retrospektywną dokumentacji medycznej. Ze szczególną mocą podkreślam wykorzystanie niektórych badań serologicznych oznaczanych metodą immunoenzymatyczną ELISA, by wymienić interleukinę 10, TNF i substancję P. Zakres badań immunoenzymatycznych w diagnostyce bólu niedokrwienego jest niezwykle wartościowy i bardzo rzadko wykorzystywany poprzez klinicystów. Dostęp do tak zaawansowanego laboratorium badawczego i realizacja tak zaplanowanego programu badawczego świadczy o możliwościach badawczych jednostki i doskonałej opiece promotorskiej opiekuna naukowego Doktorantki. Program i metodyka zaplanowanych badań uzyskały aprobatę Komisji Bioetycznej.

Doświadczenia Autorki zaowocowały obszerną rozprawą doktorską. Składa się na nią aż 226 stron maszynopisu, wraz z przejrzystymi 53 tabelami, 252 rycinami i 187 pozycjami nowoczesnego, zagranicznego /głównie/ i krajowego piśmiennictwa. Podkreślam cytacje piśmiennictwa rodzimego w zebranej i wykorzystanej przez Autorkę bibliografii, jest to ważne gdyż większość doktorantów cytuje piśmiennictwo zagraniczne, pomijając wartościowe polskie pozycje, zaś w tematyce poruszanej przez Autorkę polscy badacze mają określone zasługi i ugruntowaną pozycję. Syntetyczny wstęp, który rozpoczyna rozprawę, wprowadza czytelnika w istotę problemu i podstawy teoretyczno-praktyczne podjętych przez Autorkę badań. W tej części rozprawy Doktorantka przedstawia podstawowe aspekty mechanizmów patofizjologicznych choroby niedokrwiennej kończyn dolnych, przede wszystkim na tle miażdżycowym, określa czynniki ryzyka, rolę odpowiedzi zapalnej oraz rolę leukocytów i cytokin. W sposób niezwykle przystępny ale precyzyjny zarazem, wyjaśnia diagnostykę choroby niedokrwiennej kończyn dolnych a także sposoby leczenia tej patologii. Opisuje nadto charakterystykę bólu przewlekłego, etapy przewodzenia bodźca bólowego z podkreśleniem roli cytokin pro-, przeciwzapalnych, prostaglandyn, tromboksanu, jonów wodorowych, potasowych i substancji P uzasadniając tym samym aspekt laboratoryjny swoich badań. Kolejny raz podkreślenia wymaga jasne i zrozumiałe opisanie odpowiedzi zapalnej i roli neuroprzekazników w patofizjologii bólu przewlekłego.



Następnie przedstawiono klasyfikację bólu, metody jego oceny i kliniczne formy leczenia, zarówno farmakologiczne jak i nefarmakologiczne (blokady nerwów, splotów, zwojów nerwowych, zabiegi neurodestrukcyjne, neurostymulacyjne, odbarczające) a zatem prezentuje nowoczesne, multimodalne leczenie bólu. Autorka prezentuje obowiązujące skale pomiaru bólu stosowane aktualnie w klinice (NRS, VAS, VRS, skala Likerta). Są to skale uznane i rekomendowane przez renomowane Towarzystwa Naukowe. Niezwykle interesujące jest przedstawienie strategii radzenia sobie z bólem przewlekłym, co jest jednym z zasadniczych celów opracowania doktorskiego.

W kolejnych rozdziałach przedstawiono założenia i cel pracy oraz metodykę badawczą. Na tle tego związłego i jasno napisanego wstępu mgr Paplaczek odnosi się do wybranych problemów oceny doznań bólowych w chorobie niedokrwiennej kończyn dolnych, roli cytokin oraz strategii uzyskiwania redukcji bólu w wybranych grupach pacjentów.

## **Ocena formalna**

Założenia, problemy badawcze i cel pracy zredagowane są precyzyjnie, zaś wybór tematu nie budzi zastrzeżeń. Autorka oprócz celu głównego przedstawiła cele szczegółowe, zaplanowała do rozpoznania naukowego sześć celów dodatkowych. Podjęty problem badawczy, o określonej wartości praktycznej, uważam ze wszech miar za słuszny i ciągle aktualny, a jego wartość należy podkreślić w aspekcie zwiększenia komfortu i bezpieczeństwa pacjentów z bólem przewlekłym w chorobie niedokrwiennej kończyn dolnych. Pracę zaliczam do gatunku istotnych zagadnień medycznych o dużej wadze praktycznej. W pracy tej kładzie się nacisk na interdyscyplinarny charakter problemu /choć bezpośrednio nie wynika to z tekstu pracy/, bowiem wspólny wysiłek lekarzy /chirurg, anestezjolog, geriatra/, pielęgniarek i rehabilitantów, może pozytywnie skutkować dla leczonych chorych. Ten pozytywny skutek to m.in. dokładne poznanie i możliwości leczenia bólu przewlekłego z użyciem nowoczesnych narzędzi badawczych jak np. laboratoryjna ocena roli cytokin, co jest pewną nowością we współczesnych badaniach bólu. Ogólnie można powiedzieć, że powinno to skutkować wykonaniem odpowiednich czynności w adekwatnym czasie, zaś wykonane zabiegi, oraz inne czynności medyczne muszą wywierać pozytywne wpływy wraz z poprawą komfortu i jakości życia chorych. Wszystko to powinno skutkować poprawą jakości życia, bowiem w chorobach naczyniowych kończyn dolnych z przetrwałym bólem jest ona stosunkowo niska.

W celu dokonania oceny przydatności skal oceny bólu neuropatycznego Autorka objęła badaniami dwie grupy chorych; grupa badana (95 osób) odczuwających ból na tle choroby niedokrwiennej kończyn dolnych i grupa kontrolna (92 osoby) z miażdżycą tętnic obwodowych bez dolegliwości bólowych.. Podkreślenia wymaga dobór narzędzi badawczych do zrealizowania zamierzonego celu. Są to precyzyjne testy oceny bólu przewlekłego, określenie roli cytokin, oraz strategii radzenia sobie z bólem przewlekłym.



Szczególnie podkreślam -kolejny raz- dokładną ocenę i pomiar parametrów laboratoryjnych (fibrynogen, CRP, antytrombina III), serologicznych IL-10, TNF, SP) a także testów diagnostycznych kwalifikacji niedokrwienia (np. ABI, skala Fontaine'a), bowiem właśnie ból wpływa decydująco na jakość życia opisywanych chorych. Autorka starała się udowodnić, w oparciu o obiektywne kryteria, że nowoczesne metody oceny bólu przewlekłego mogą być przydatne w terapii bólu pochodzenia naczyniowego. Można powiedzieć, że Doktorantka potwierdziła przydatność swoich badań, a to potwierdzenie zasadza się na dobrze zaplanowanym badaniu jakościowym, wiarygodnym naukowo. Nadto precyzja, dokładność i przemyślana konstrukcja badania jest oryginalnym i cennym osiągnięciem Autorki. Ten dopracowany w szczegółach dokument, pozwolił mgr Paplaczek w sposób obiektywny i oparty na mocnych podstawach naukowych ocenić faktyczną przydatność prezentowanych danych naukowych w badanej grupie chorych. Materiał badawczy obejmuje wystarczającą ilość chorych, właściwie dobranych, zatem wykazuje obiektywność naukową. Wyniki badań mgr Paplaczek przedstawiła w formie tabel i rycin dodatkowo wylistowanych w spisie tabel i rycin, oraz załączników umieszczonych w Aneksie.

Rozdział „Dyskusja” stanowi jasne ustosunkowanie się Doktorantki do własnej pracy. Wyczuwa się tutaj dystans wobec własnego wkładu pracy, pokorę w stosunku do niedostatków naszej wiedzy i powściągliwość w formułowaniu konkluzji i uogólnień. W tym rozdziale Doktorantka dokonała porównawczej analizy wyników własnych badań z wynikami, oraz poglądami innych autorów, cytując odpowiednie pozycje piśmiennictwa. Przeprowadzona analiza piśmiennictwa jest bardzo dobra, Doktorantka obszernie ustosunkowuje się do badań własnych w kontekście badań innych autorów. Właśnie rozdział „Dyskusja” powinien służyć do dogłębnego i analitycznego porównania badań własnych z badaniami innych autorów. Należy stwierdzić, że Autorka z tej szansy skorzystała w pełni, poświęcając omówieniu badań własnych właściwą część tekstu w 232-stronicowej pracy. W rozdziale „Dyskusja” zawarto niewielką ilość informacji, które zazwyczaj umieszcza się we wstępie pracy, zatem w omawianym rozdziale istnieją pewne powtórzenia. Niewątpliwie natomiast, dobrze przeprowadzona analiza uatrakcyjniła tenże rozdział. Niezależnie od spostrzeżenia, które przedstawiłem powyżej, ten rozdział –podobnie jak i całą pracę- czyta się z przyjemnością. Autorka cechuje się precyzją, wyważonym językiem naukowym, posługuje się dobrą polszczyzną, która jak najbardziej służy przedstawieniu badań własnych. Jako recenzent pragnę podkreślić ważność badań Doktorantki, poprawne zaprogramowanie, oraz wykonanie pracy, dużą kulturę techniczną w pisemnym i graficznym opracowaniu badań, oraz instrukcyjne opracowanie wyników badań pod względem statystycznym. Pragnę podkreślić jakość statystycznego opracowania uzyskanych wyników badań. Jest to element nie do przecenienia, bowiem dla praktyków klinicznych, nie zawsze doświadczonych w metodach statystycznych, właściwe opracowanie statystyczne jest ważnym atutem prezentowanych badań.

Jako recenzent nie mam istotniejszych zastrzeżeń do ocenianej pracy, jedynie w aspekcie spisu treści zwracam uwagę na jego „rozwlekłość”, szczególnie Rozdziału „Wyniki”, który składa się aż z 46

podrozdziałów. Ponadto nie wykasowany zapisek techniczny w trakcie redakcji tekstu str.35 wiersz 4 od góry, zaś obszerność pracy (226 stron) nie ułatwiła zadania recenzentowi. Jednak są to uwagi czysto techniczne i nie wpływają na wartość pracy, którą oceniam wysoko.

Pracę kończą wyważone i poprawne wnioski, które stanowią jednocześnie syntetyczną odpowiedź na pytania i wątpliwości zawarte w założeniach i celu pracy. Uzyskane przez Doktorantkę wyniki badań należy uznać za bardzo ważne i przydatne klinicznie. Dokonała Ona bowiem analitycznej oceny przydatności klinicznej określonych narzędzi diagnostycznych, stwierdzając jednocześnie konieczność dalszych badań w tymże obszarze wiedzy medycznej. Rozprawa napisana jest jasnym i zrozumiałym językiem, zaś pod względem fachowym ze znawstwem przedmiotu. Praca jest praktycznym rozwiązaniem istotnego problemu badawczego i całkowicie spełnia wymagania stawiane przed tego rodzaju opracowaniami.

### **Konkluzja końcowa i podsumowanie**

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska mgr Pawlaczyk stanowi istotną pozycję w polskim piśmiennictwie, jest zaplanowana, zrealizowana i napisana na dobrym poziomie naukowym, powinna być zatem publikowana w renomowanym periodyku naukowym. Wówczas będzie szansa prezentacji rodzimej myśli naukowej, na wysokim poziomie merytorycznym, szerokiemu gronu odbiorców.

W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Małgorzaty Paplaczyk stanowi samodzielne rozwiązanie problemu naukowego, dowodzi opanowania warsztatu badawczego i spełnia warunki określone w art.3 ust.1 z dnia 14 marca 2003 roku z późniejszymi zmianami Ustawy o stopniach i tytule naukowym. Mam zatem zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Wydziału Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego wniosek o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie składam dodatkowy wniosek o wyróżnienie recenzowanej pracy, ponieważ znacznie przekracza ona przeciętny poziom rozpraw doktorskich z obszaru nauk medycznych i nauk o zdrowiu, uwzględnia nowoczesne metody i narzędzia badawcze, oraz posiada istotne znaczenie poznawcze z możliwością wdrożenia w wybranym obszarze klinicznym



dr hab. med. Ryszard Gajdosz prof. KA