

Recenzja  
Wniosek o przyjęcie  
Prodzikan  
Wydział Lekarskiego  
ds. Nauk  
M. Pawłowska  
prof. dr hab. Małgorzata Pawłowska

## **Recenzja Rozprawy Doktorskiej**

Lek. Anny Niezgoda

**„Ocena stopnia repigmentacji plam bielaczych po miejscowym zastosowaniu 1% soli sodowej kwasu simwastatyny i 1% soli wapniowej atorwastatyny u pacjentów z aktywną postacią bielactwa nabytego.”**

Pani Lek. Lek. Anny Niezgoda jest absolwentką kierunku lekarskiego Gdańskiego Uniwersytetu Medyczny, specjalistą dermatologiem-wenerologiem.

Doświadczenie zawodowe Doktorantki obejmuje staż podyplomowy w Szpitalu Specjalistycznym im. J. K. Łukowicza w Chojnicach oraz zakończone z sukcesem Szkolenie specjalizacyjne w trybie rezydenckim w Szpitalu Uniwersyteckim nr 1 im. dr A. Jurasza w Bydgoszczy, w Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunodermatologii, a także pracę w tej Klinice po zakończeniu okresu specjalizacji oraz w Wojewódzkim Szpitalu Obserwacyjno-Zakaźnym im. T. Browicza w Bydgoszczy, w Wojewódzkiej Przychodni Dermatologicznej.

Współpraca z bardzo aktywnym naukowo zespole kierowanym przez Pana Profesora Rafała Czajkowskiego zaowocowała nowatorską pracą dotyczącą analizy nowych możliwości terapeutycznych w bielactwie.

Rozprawa doktorska została przygotowana w formie monografii, która stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, Układ monografii jest typowy z dołączonym streszczeniem w języku angielskim i zgodą Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy.

Kandydatka w przedstawionym do oceny kompleksowym badaniu naukowym postawiła istotne cele naukowe, w tym: 1) ocena repigmentacji zmian po miejscowym zastosowaniu 1% soli sodowej kwasu simwastatyny i 1% soli wapniowej atorwastatyny u pacjentów z aktywną postacią bielactwa nabytego oraz 2) zbadanie możliwości

hamowania progresji zmian po miejscowym zastosowaniu 1% soli sodowej kwasu simwastatyny i 1% soli wapniowej atorwastatyny u pacjentów z aktywną postacią bielactwa nabytego.

Przesłanki do wykonania badań zostały przedstawione szczegółowo w obszernym wstępie, który stanowi kompleksowy przegląd współczesnej literatury, bogato ilustrowany niezwykle starannie wykonanymi, czytelnymi i estetycznymi rycinami.

Metodologia obejmowała pilotażowe, jednośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie kliniczne.

Badanie zostało zarejestrowane w [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (2017) pod nazwą **The Evaluation of Vitiligious Lesions Repigmentation After the Administration of Atorvastatin Calcium Salt and Simvastatin-acid Sodium Salt in Patients With Active Vitiligo (EVRAAS)** – identyfikator badania: NCT03247400

Do badania włączono 24 pacjentów. Preparat badany stanowiły maści zawierające 1% sól sodową kwasu simwastatyny i 1% sól wapniową atorwastatyny. Preparatem placebo była maść zawierająca podłoże bez substancji czynnej. Każdy pacjent aplikował dany preparat na określoną w procesie randomizacji kończynę górną i dolną, a maść zawierającą podłoże na kończyny po przeciwnej stronie ciała.

Randomizację przeprowadzono przy użyciu Random Allocation Software v 1.0. Preparaty przygotowano we współpracy z Zakładem Technologii Postaci Leku. Wyprodukowano maści o identycznych właściwościach takich jak zapach, kolor, konsystencja i lepkość oraz umieszczano w jednakowych, odpowiednio zakodowanych pojemnikach.

Faza czynna badania trwała 12 tygodni. U wszystkich pacjentów przeprowadzone zostały wizyty zgodnie ze schematem: wizyta wyjściowa – tydzień 0 oraz w tygodniach 4, 8, 12.

Każdorazowo oceniano stopień nasilenia zmian oceniano w skalach BSA i VASI. Do wykonania precyzyjnych pomiarów zmian skórnych wykorzystano metodą planimetryczną przy użyciu oprogramowania NIS Elements firmy Nikon na podstawie wykonanej dokumentacji fotograficznej. Wszystkie pomiary planimetryczne

wykonywane były w tym samym pokoju badań przy użyciu jednego aparatu Nikon D5500.

Jako pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto ocenę stopnia repigmentacji zmian po miejscowym zastosowaniu 1% soli sodowej kwasu simwastatyny i 1% soli wapniowej atorwastatyny u pacjentów z aktywną postacią bielactwa nabytego.

Do drugorzędowych punktów końcowych należały:

1. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem wg Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 4.0
2. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali redukcję powierzchni bezwzględnej plam bielaczych w zakresie: 0% brak, 1-25% mierna, 26-50% umiarkowana, 51-75% dobra, >75% znakomita
3. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali redukcję w skali BSA w zakresie: 0% brak, 1-25% mierna, 26-50% umiarkowana, 51-75% dobra, >75% znakomita
4. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali redukcję w skali VASI w zakresie: 0% brak, 1-25% mierna, 26-50% umiarkowana, 51-75% dobra, >75% znakomita
5. Porównanie skuteczności simwastatyny i atorwastatyny wśród badanych pacjentów
6. Korelacja pomiędzy czasem trwania choroby a stopniem repigmentacji u pacjentów poszczególnych ramion
7. Korelacja pomiędzy dziennym zużyciem maści (ocenianej w gramach na centymetr kwadratowy skóry) a stopniem repigmentacji

Należy podkreślić pełny profesjonalizm w przygotowaniu metodologii badania oraz włączenie nowoczesnych technik pomiarowych, znacząco wykraczających poza standardy wykonywania podobnych badań oceny skuteczności leków dermatologicznych.

Wyniki badań zostały opracowane przy użyciu dobrze dobranych metod analizy statystycznej i przedstawione w formie wykresów przygotowanych z najwyższą starannością oraz tabel z wynikami.

W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono między innymi, że zastosowanie 1% soli sodowej kwasu simwastatyny i 1% soli wapniowej atorwastatyny u pacjentów z aktywną postacią bielactwa nabytego nie prowadzi do repigmentacji plam bielaczych,

natomiast zastosowanie 1% soli sodowej kwasu simwastatyny u pacjentów z aktywną postacią bielactwa nabytego hamuje progresję choroby. Zastosowanie 1% soli wapniowej atorwastatyny u pacjentów z aktywną postacią bielactwa nabytego nie hamuje progresji choroby.

Należy zwrócić uwagę, na nowatorski charakter badania naukowego stanowiącego podstawę pracy doktorskiej, zarówno w zakresie metodyki jak i rozwiązań, które mogą znaleźć zastosowanie w dermatologii praktycznej.

Badania wpisują się doskonale do współczesnego, niezwykle aktualnego zakresu tematycznego związanego z możliwością stosowania statyn w chorobach dermatologicznych.

W kontekście części uzyskanych negatywnych wyników badań, częściowo na granicy istotności statystycznej, warto rozważyć w przyszłości rozszerzenie badania o analizę możliwości modyfikacji penetracji preparatów.

Najistotniejszym w mojej ocenie aspektem zaprezentowanej do oceny pracy jest stworzenie podstaw do rozszerzenia niezwykle ograniczonych w bielactwie możliwości terapeutycznych. W moim odczuciu opracowana metoda, o bardzo wysokim profilu bezpieczeństwa może okazać się w przyszłości szczególnie istotna w leczeniu pacjentów poniżej 18 roku życia oraz w innych przypadkach, w których staramy się ograniczyć immunosupresyjne leczenie ogólne.

W podsumowaniu przedstawiona do oceny rozprawa doktorska doskonale prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną kandydata oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Przedmiotem rozprawy doktorskiej jest oryginalne rozwiązanie problemów naukowych związanych z leczeniem bielactwa, a wyniki stanowią oryginalne rozwiązanie w zakresie medycyny i dają możliwość potencjalnego zastosowania w dermatologii praktycznej.

**W związku z powyższym wnoszę o dopuszczenie pani lek. Anny Niezgody do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.**

**W związku z wyjątkowo wysokim poziomem naukowym rozprawy doktorskiej, wnoszę o jej wyróżnienie.**

Uzasadnienie:

Praca jest metodologicznie rozbudowana, oparta na najbardziej współczesnych metodach oceny klinicznej i nowoczesnej analizie planimetrycznej zmian dermatologicznych. Zwraca uwagę precyzja w przygotowaniu rycin, ich przejrzystość i czytelność oraz odwaga autorki do skoncentrowania się na najważniejszych elementach z pominięciem zbędnych szczegółów. Pozwala to na zwrócenie uwagi czytelnika na najważniejsze parametry. Forma prezentacji wyników i dyskusja świadczą o głębokim zrozumieniu metodologii naukowej i tematyki niezwykle szeroko związanej z rozprawą.

W najistotniejszej w mojej ocenie konkluzji z przeprowadzonych badań naukowych Autorka wskazuje, że zastosowanie 1% soli sodowej kwasu simwastatyny u pacjentów z aktywną postacią bielactwa nabytego hamuje progresję choroby. Jest to przełomowy, dobrze udokumentowany wniosek, który zapewne znajdzie odzwierciedlenie w publikacji w jednym z prestiżowych pism dermatologicznych, a w przyszłości znajdzie praktyczne odzwierciedlenie, z korzyścią dla pacjentów chorujących na bielactwo.

