Kraków, dnia 05.06.2020.

Prof. dr hab. med. Bożena Romanowska-Dixon
Katedra Okulistyki
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Marii Szwajkowskiej

pt.: **„Ocena leczenia krótkowzroczności u dzieci z użyciem 0,01% atropiny"**

W związku z uchwałą Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
o wybraniu mnie recenzentem rozprawy doktorskiej
lek med. Marii Szwajkowskiej

mam zaszczyt przedstawić następującą

o p i n i ę

Krótkowzroczność dotyczy około 1/3 populacji ludzi na świecie, i liczba osób krótkowzrocznych ciągle wzrasta. Szczególnie ważny jest problem wysokiej krótkowzroczności, której występowanie w roku 2050 szacuje się na około 9,8% populacji, tj. dotyczyć może nawet 938 milionów ludzi na świecie.

Zaobserwowano, że wada ta pojawia się u coraz młodszych dzieci, postępuje i może powodować szereg innych powikłań, takich jak zmiany zwyrodnieniowe

siatkówki, uszkodzenie plamki, odwarstwienie siatkówki, wtórna jaskra i ostatecznie znaczne pogorszenie funkcji oczu aż do ślepoty.

Spowolnienie lub zahamowanie rozwoju krótkowzroczności jest celem wielu lekarzy okulistów dziecięcych, prowadzone są badania i wypracowywane różne standardy postępowania. Nadal jednak istnieją kontrowersje dotyczące sposobu postępowania i metod leczenia.

Randomizowane badania kliniczne prowadzone na świecie wykazały, że krótkowzroczność wywołują zarówno czynniki genetyczne jak i środowiskowe. Do najważniejszych modyfikowalnych czynników środowiskowych zaliczono czas spędzany na zewnątrz pomieszczeń i odległość do bliży przy pracy wzrokowej. Natomiast za skuteczną metodę leczenia krótkowzroczności uznano krople do oczu z atropiną o małym stężeniu (0,01%). Nie ma dotychczas opartych o odpowiednio duży materiał polskich badań.

Przedstawiona mi do oceny praca pt. „**Ocena leczenia krótkowzroczności u dzieci z użyciem 0,01% atropiny**" obejmuje 176 stron, w tym 61 rycin, 68 tabel, streszczenie w języku polskim i angielskim, spis skrótów oraz 168 pozycji piśmiennictwa.

Całość rozprawy Autorka podzieliła na 7 rozdziałów, a układ rozprawy jest typowy dla tego typu opracowań. We wstępie Doktorantka przedstawiła szczegółowe informacje dotyczące różnych wad wzroku, wzrostu i rozwoju gałki ocznej oraz problematyki związanej z krótkowzrocznością: epidemiologii, etiologii, analizy czynników środowiskowych takich jak praca wzrokowa do bliży, aktywność na powietrzu, wpływu witaminy D_3, rytmu dobowego, diety i innych czynników. Omówione zostały również aspekty genetyczne. Dokładnie przedstawiono problem powikłań krótkowzroczności w zakresie twardówki, naczyniówki i siatkówki, tarczy

nerwu wzrokowego, ciała szklistego i soczewki. Omówiono również metody leczenia krótkowzroczności, w tym metody optyczne, niepełną korekcję krótkowzroczności, stosowanie soczewek kontaktowych, soczewek dwuogniskowych lub progresywnych, soczewek modyfikujących siatkówkowe widzenie obwodowe, ortokeratologię, oraz farmakologiczne metody leczenia: pirenzepiną, atropiną, 7-metyloksantyną, pentoksyfiliną. Odrębne zagadnienie stanowiło opisanie metod operacyjnych leczenia krótkowzroczności.

Analiza dotychczasowych wyników badań dostępnych w aktualnej literaturze wykazuje, że wśród przedstawionych metod leczenia najlepsze wyniki uzyskano stosując krople z atropiną w stężeniu 0,01%. Tak niskie stężenie leku nie powoduje objawów ubocznych w postaci zaburzenia widzenia do bliży, czy olśnienia z powodu poszerzenia źrenicy i porażenia akomodacji.

Biorąc pod uwagę fakt, że dotychczasowe badania dotyczyły głównie dzieci z Azji, Doktorantka postanowiła podobne badania przeprowadzić na polskiej populacji.

Celem pracy było wykazanie czy podawanie kropli z 0,01% atropiną może spowalniać progresję krótkowzroczności u dzieci z Polski.

Postanowiono również określić, czy wiek, płeć, i wielkość wady wzroku mają wpływ na skuteczność leczenia 0,01% atropiną.

Analizowano grupę 98 dzieci w wieku od 8 do 16 lat (146 oczu) z krótkowzrocznością (-1,0 do -6,0D), przyjmując właściwe kryteria włączenia do badania. Dzieci podzielono na dwie grupy: leczonych kroplami z 0,01% atropiną, oraz grupę, w której nie stosowano kropli (jedynie korekcję okularową lub przy użyciu soczewek kontaktowych jednoogniskowych). W pierwszej grupie krople z atropiną stosowane były codziennie przez 6 miesięcy, następnie odstawiane na 3 miesiące.

Przyjęto kryterium wzrostu wady co najmniej o 0,5D za pogorszenie, analizowano również zmiany długości gałki ocznej.

Wyniki badań zostały przedstawione na 68 stronach, bogato ilustrowane, z zastosowaniem wykresów i tabel. Wykazano, że w grupie dzieci stosującej krople z 0,01% roztworem atropiny wada wzroku wzrosła średnio o -0,20 i -0,21D (odpowiednio w lewym i prawym oku). W drugiej grupie (bez kropli) wada wzroku wzrosła o -0,55 i -0,62D. Różnice te były statystycznie istotne ($p<0,05$).

Krople z atropiną były skuteczne zarówno u dzieci młodszych (8-12 lat) jak i starszych. Porównanie z grupą dzieci nieleczonych kroplami wykazało różnice w progresji wady wzroku między grupami wiekowymi, większa była skuteczność stosowania kropli u dzieci starszych. Nie stwierdzono zależności od płci obu analizowanych grupach. Nie zaobserwowano różnic w długości gałki ocznej u dzieci leczonych kroplami z atropiną i nieleczonych.

Nie zaobserwowano również żadnych ubocznych objawów stosowania kropli.

Autorka dysertacji podsumowała te wyniki stwierdzeniem, że stosowanie kropli z 0,01% atropiną wydaje się być bezpieczną i skuteczną metodą kontroli krótkowzroczności u dzieci w wieku szkolnym, zwłaszcza w przypadkach z małą wadą wzroku.

Na podstawie uzyskanych wyników lek med. Maria Szwajkowska wysnuła następujące wnioski:

1. W przeprowadzonej analizie wykazano statystycznie istotny wpływ kropli z 0,01% atropiną na hamowanie rozwoju krótkowzroczności u dzieci
2. Krople działały skutecznie u dzieci młodszych (8-12 lat), jak i u starszych (13-16 lat), jednak mniejszą progresję wady obserwowano wśród dzieci młodszych i były to wyniki istotne statystycznie.

3. W grupie porównawczej nastąpiła w okresie obserwacji statystycznie znamienna progresja krótkowzroczności (od -0,55 do -0,62D) w stosunku do grupy badanej (-0,2D).
4. Podczas 9 miesięcy badania nie wykazano statystycznie istotnej różnicy zmiany średniej długości gałki ocznej w grupach pacjentów leczonych i nieleczonych.
5. Płeć pacjentów nie wpływała na progresję wady oraz zmianę długości gałki ocznej w obu grupach
6. Analiza statystyczna grupy badanej wykazała istotną statystycznie różnicę w progresji wady wzroku obu oczu w zależności od stopnia krótkowzroczności (większa progresja dla wady powyżej -3,25D).
7. Analiza statystyczna grupy porównawczej nie wykazała żadnych istotnych statystycznie różnic w średniej zmianie wielkości wady wzroku i długości gałki ocznej obu oczu w zależności od stopnia krótkowzroczności (wada niska i umiarkowana).
8. Analiza porównawcza grupy leczonej i nieleczonej wykazała istotną statystycznie różnicę w progresji krótkowzroczności w zależności od stopnia wady wzroku – mniejszy wzrost wady wystąpił u dzieci z niższą krótkowzrocznością (od -1,0 do -3,0D)
9. Krople z 0,01% atropiną były dobrze tolerowane, podczas badania nie obserwowano efektów ubocznych działania atropiny.

Zaprezentowane wnioski stanowią odpowiedź na postawione przez Autorkę założenia i cel pracy.

Dyskusja zajęła 13 stron dysertacji, oparta została na cytowaniu aktualnego piśmiennictwa, głównie anglojęzycznego. W przeprowadzonych i cytowanych metaanalizach dotyczących krótkowzroczności skuteczność działania metody określano na podstawie zmiany refrakcji w czasie leczenia dziecka w porównaniu do działania placebo lub stosowania jedynie jednoogniskowych szkieł korekcyjnych i za działanie „silne" uznaje się progresję krótkowzroczności mniejszą niż -0,25D/ rok, a więc wyniki takie, jakie uzyskała Autorka po leczeniu 0,01% atropiną.

Dyskusja jest prowadzona w sposób wyczerpujący, rzeczowy, krytyczny i wskazuje na umiejętność Autorki dysertacji posługiwania się piśmiennictwem. Uzyskane wyniki badań były podobne do opisanych w USA u 100 pacjentów różnych ras w wieku 6-15 lat. Podobne wyniki uzyskano w badaniach populacji azjatyckich. Również populacja europejska analizowana w kilku badaniach wykazywała spowolnienie progresji krótkowzroczności u pacjentów stosujących krople z atropiną . (badania Sachchiego i wsp.) Ważne jest aby stężenie leku było niskie, ponieważ w wyższych stężeniach obserwowano objawy uboczne. Badania nad strategiami leczenia krótkowzroczności trwają zwykle 1 do 2 lat, a nawet do 5 lat (Chia, badanie ATOM 2). Istnieje opinia, że leczenie kroplami z 0,01% atropiną powinno trwać co najmniej 2 lata.

Tematykę podjętych badań uważam za ciekawą, nowatorską i ważną z praktycznego punktu widzenia.

Dysertację oceniam bardzo pozytywnie.

Uwagi:

- sugeruję rozszerzenie badań poprzez wydłużenie czasu obserwacji co najmniej do 2 lat, tym bardziej że jak wspomina Autorka, większość z pacjentów kontynuuje leczenie.
- warto również ocenić szczegółowo grupę dzieci, które miały słabą reakcję na leczenie i sprawdzić u nich odpowiedź na większe (ale bezpieczne) stężenia atropiny.

Podsumowując uważam, że rozprawa doktorska lek med. Marii Szwajkowskiej odpowiada warunkom przewidzianym dla prac doktorskich.

Zgłaszam Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie lek med. Marii Szwajkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Bożena Romanowska-Dixon