

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne lek. Izabeli Domagały-Mańczyk pt. „Czynniki wpływające na poprawność techniki inhalacji leków wziewnych u chorych na astmę lub POChP”

Promotor rozprawy jest pani dr hab. n. med. Marta Dąbrowska

Zarówno w astmie jak i POChP podstawowym sposobem terapii jest stosowanie leków przyjmowanych w formie wziewnej. Leki z grup SABA, SAMA, LABA, LAMA oraz wGKS są dostępne w różnych typach inhalatorów, które wymagają jednak odmiennych technik inhalacji. Ze względu na sposób dostarczania leku do dróg oddechowych wyróżniamy obecnie 3 typy inhalatorów różniące się między sobą koniecznością właściwej obsługi. Mianowicie są dostępne inhalatory ciśnieniowe dozujące (MDI – pressurized metered dose inhalers), inhalatory tzw. miękkiej mgły (SMI- soft mist inhalers), jak i inhalatory suchego proszku (DPI- dry powder inhalers). Inhalatory typu MDI i SMI, których cechą jest aktywne uwolnienie leku pod ciśnieniem, charakteryzują się oporem wewnętrznym zależnym od występującego w inhalatorze gazu nośnego (propelent). W inhalatorach MDI lek może być zdeponowany w postaci zawiesiny lub roztworu. Podczas stosowania leku z inhalatorów typu DPI, konieczne jest wygenerowanie odpowiedniego przepływu powietrza celem uwolnienia leku z jego nośnika. W czasie wdechu inhalator DPI stwarza opór dla przepływającego powietrza. Zatem wybór między inhalatorem nisko- a wysokooporowym zależy od możliwości generowania przez pacjenta odpowiednich wartości szczytowego przepływu wdechowego (PIF- Peak Inspiratory Flow). Ze względu na opór wytwarzany przez inhalatory wyróżniamy: inhalatory niskooporowe (wymagają $PIF > 60$ l/min), średniooporowe ($PIF \sim 30-60$ l/min) oraz wysokooporowe ($PIF < 30$ l/min). Inhalatory niskooporowe wymagają wyższego przepływu wdechowego (PIF), aby skutecznie rozproszyć dawkę leku i dostarczyć ją do płuc. Są zazwyczaj łatwiejsze w obsłudze, ale pacjent musi wykonać bardzo dynamiczny wdech. Przykładami takich inhalatorów to Breezhaler (bardzo niski opór) czy Diskus (niski opór). Inhalatory wysokooporowe dzięki wysokiemu oporowi wewnętrznemu generują większe turbulencje przy niższym przepływie wdechowym (PIF). Pozwalają na skuteczną inhalację osobom, które nie są w stanie wygenerować silnego wdechu (np. osoby starsze, dzieci lub pacjenci z ciężkim POChP). Przykłady to : HandiHaler (bardzo wysoki opór), Turbuhaler (wysoki opór) czy Easyhaler. Przy wyborze odpowiedniego inhalatora powinno się uwzględnić PIF chorego i na tej podstawie dopasować inhalator typu DPI. Pomimo coraz nowszych inhalatorów mających za zadanie ułatwić pacjentom przyjmowanie leków wziewnych, liczba chorych nieprawidłowo stosujących leki wziewne waha się od 25% do 80%. W technice inhalacji leków wziewnych możemy posługiwać się pojęciem tzw. błędu krytycznego, który określamy jako błąd w technice inhalacji leków wziewnych, z powodu którego nieodpowiednia ilość leku jest dostarczona do płuc. Natomiast błędy niekrytyczne powodują dostarczenie w zmniejszonej ilości leku do płuc.

Okazuje się, że blisko dwie trzecie pacjentów hospitalizowanych z powodu zaostrzenia POChP popełnia krytyczne błędy w technice inhalacji leków wziewnych. Prawidłowa technika inhalacji leków wziewnych jest zależna od typu używanego inhalatora. Pojęcie błędu w technice inhalacji leków wziewnych jest istotne, ponieważ lek który nie penetruje do płuc niestety leczniczo nie działa. Wiele badań potwierdza, iż nieprawidłowy sposób przyjmowania leków przekłada się na nasilenie objawów, nieprawidłową kontrolę choroby oraz częstsze występowania zaostrzeń i obniżenie jakości życia.

Kluczowym czynnikiem modyfikowalnym, wpływającym na poprawność techniki inhalacji leków wziewnych, jest szkolenie w zakresie prawidłowej techniki inhalacji w zależności od wybranego typu inhalatora. Wytyczne Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) oraz Global Initiative for Astma (GINA) podkreślają znaczenie powtarzanego szkolenia chorego oraz sprawdzania techniki inhalacji leku wziewnego na wizytach lekarskich. Dodatkowo lekarz zlecający aerozoloterapię powinien uwzględnić preferencje samego chorego. Pomimo takich zaleceń, jedynie 30-42% pacjentów deklaruje odbyte szkolenie prowadzone przez wykwalifikowany personel medyczny.

Lekarz Izabela Domagała-Mańczyk specjalizująca się w zakresie chorób wewnętrznych w Klinice Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, dodatkowo jako słuchacz w Szkole Doktorskiej WUM zrealizowała projekt badawczy pt. „Czynniki wpływające na poprawność techniki inhalacji leków wziewnych u chorych na astmę lub POChP”. Efektem i zwięźceniem jej badań jest przesłana do recenzji rozprawa doktorska pod tym samym tytułem.

Na jej rozprawę doktorską składają się 3 publikacje (dwie oryginalne i jedna pogładowa) ściśle powiązane ze sobą tematycznie.

1. Domagała I, Miszczuk-Cieśla M, Dąbrowska M: Najczęstsze błędy popełniane przez chorych w technice inhalacji leków wziewnych. *Medycyna po Dyplomie* Listopad 2022, nr 11, s. 50-58
Praca pogładowa Punktacja MNiSzW: 5
2. Domagała-Mańczyk I, Miszczuk-Cieśla M, Maskey-Warzechowska M, Zielecki M, Szczudlik P, Dąbrowska M: Expectations versus reality in inhalation technique. A case-control study of inhalation technique in patients with asthma or COPD. *J Clin Med.* 2025 Sep 27;14(19):6848. doi: 10.3390/jcm14196848. Praca oryginalna Punktacja MNiSzW: 140 Impact Factor: 2,9
3. Domagała-Mańczyk I, Miszczuk-Cieśla M, Maskey-Warzechowska M, Zielecki M, Szczudlik P, Dąbrowska M: Limitation of the effectiveness of inhalation training in patients with asthma and COPD. *Respir Med.* 2026 Jan;251:108603. doi: 10.1016/j.rmed.2025.108603. Praca oryginalna Punktacja MNiSzW: 100 Impact Factor: 3,1

Doktorantka w tych trzech publikacjach jest pierwszym autorem i jej udział w powstaniu tych prac był, wg oświadczeń współautorów, udziałem zasadniczym. Łączna punktacja za te publikacje wynosi wg MEiN 245 punktów a łączny IF= 6,0.

Praca nr 2 i nr 3 wzajemnie się uzupełniają, bo trzecia jest logicznym rozwinięciem pracy nr 2 a badana grupa praktycznie się nie różni. Badania składające się na rozprawę doktorską zostały przeprowadzone od stycznia 2021 roku do grudnia 2023 r. w Klinice Chorób Wewnętrznych Pulmonologii i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego po uzyskaniu zgody komisji bioetycznej (KB/68/2019). Co bardzo istotnie, badanie zarejestrowano w rejestrze badań klinicznych ClinicalTrials.gov (NCT04203446). Osobami zakwalifikowanymi do badania byli chorzy na astmę lub POChP w wieku od 18 do 85 lat będący w trakcie hospitalizacji lub pozostający pod opieką Poradni Pulmonologicznej. Chorzy stosowali regularnie od co najmniej 3 miesięcy przynajmniej jeden lek wziewny w formie inhalatora. Każdy chory, który popełniał błędy podczas inhalacji został przeszkolony w zakresie poprawnej techniki inhalacji leków wziewnych. Szkolenie było prowadzone indywidualnie z wykorzystaniem inhalatorów pacjenta, inhalatorów demonstracyjnych i In-Check Dial®. Bezpośrednio po szkoleniu ponownie oceniono poprawność techniki inhalowania w celu oceny skuteczności treningu.

Celem rozprawy wynikającym z zamieszczonych publikacji była:

1. Ocena odsetka chorych na astmę i POChP, którzy popełniają błędy podczas inhalowania leków wziewnych.
2. Określenie czynników wpływających na nieprawidłową technikę inhalacji leków wziewnych u chorych na astmę lub POChP.
3. Ocena bezpośredniej skuteczności szkolenia techniki inhalacji leków wziewnych w badanej grupie.
4. Poszukiwanie czynników wpływających na skuteczność przeprowadzonego szkolenia techniki inhalacji leków wziewnych u chorych na astmę lub POChP

W pracy poglądowej pt. „Najczęstsze błędy popełniane przez chorych w technice inhalacji leków wziewnych” omówiono na podstawie dostępnego piśmiennictwa najczęściej popełniane błędy przy stosowaniu leków wziewnych, prawidłową technikę inhalacji oraz czynniki wpływające na wybór odpowiedniego inhalatora dla pacjenta.

Do badań w pracy nr 2 “Expectations versus reality in inhalation technique. A case-control study of inhalation technique in patients with asthma or COPD” włączono 180 chorych na astmę (115 chorych) i POChP (65 chorych) stosujących przewlekłe leki wziewne. Jeden typ inhalatora stosowało 59 pacjentów (32,8%), 67 chorych (37,2%) stosowało dwa różne typy inhalatorów zaś 54 (30%) 3 lub więcej inhalatorów. Większość pacjentów stosowała inhalatory MDI (n=135; 75%). Na podstawie oceny neurologicznej opartej o MMSE u 29 pacjentów (18,9%) stwierdzono łagodne zaburzenia funkcji poznawczych, a u 7 chorych (4,6%) łagodne otępienie.

W całej grupie badanej tylko 68 pacjentów (37,8%) przyjmowało leki wziewne prawidłowo. Wcześniejsze jakiekolwiek szkolenie dotyczące zasad prawidłowej techniki inhalacji leków wziewnych odbyło 76 pacjentów (42,2%). Odsetek pacjentów, którzy prawidłowo inhalowali leki wziewne był wyższy w grupie pacjentów stosujących inhalatory typu DPI 77/110 (70%) w stosunku do pacjentów stosujących inhalatory typu MDI 52/140 (37,1%); ($p<0,001$). U chorych stosujących leki typu MDI, mediana osiąganego PIF przez pacjentów wynosiła 110 l/min (IQR 70-120), a wśród pacjentów stosujących DPI 60 l/min (IQR 42,5-70). W grupie badanej prawidłowy PIF w celu przyjęcia leku wziewnego generowało 94/110 chorych przyjmujących DPI (85,5%) oraz 32/140 chorych przyjmujących MDI (22,9%); ($p<0,001$). W modelu wieloczynnikowym regresji logistycznej stwierdzono, iż leczenie lekami wziewnymi typu MDI oraz przerwy w regularnym przyjmowaniu leków zwiększają ryzyko nieprawidłowej techniki inhalacji leków wziewnych. Wyniki pracy nr 2 potwierdziły, że większość chorych na astmę i POChP przyjmuje leki wziewne nieprawidłowo, zwłaszcza pacjenci stosujący inhalatory ciśnieniowe (MDI), oraz ci, którzy czasem przerywają stosowanie leków wbrew zaleceniom. Ponadto, niewystarczająca edukacja w zakresie techniki inhalowania leków wziewnych jest jednym z głównych czynników wpływających na niski odsetek chorych prawidłowo stosujących leki wziewne.

Praca nr 3 "Limitation of the effectiveness of inhalation training in patients with asthma and COPD" stanowi kontynuację badania poprzedniego. Wśród 180 chorych jedynie 9 chorych (6,4%) stosujących inhalatory typu MDI oraz 31 pacjentów (28,2%) stosujących inhalatory typu DPI nie popełniało żadnego błędu podczas inhalowania. Pozostali pacjenci zostali zakwalifikowani do szkolenia prawidłowej techniki inhalacji leków (131 osób stosujących inhalatory MDI oraz 79 - DPI). Szkolenie poprawiło technikę inhalacji leków u 112/131 chorych stosujących MDI (85,5%) oraz 67/79 przyjmujących leki w inhalatorach DPI (84,8%). Wśród pacjentów stosujących inhalatory typu MDI częściej poprawę po szkoleniu uzyskiwali pacjenci młodszy, chorujący na astmę oraz niepalący.

W modelu wieloczynnikowym regresji, stwierdzono, że starszy wiek zmniejsza szansę na powodzenie szkolenia techniki inhalacji leków wziewnych. Wśród chorych stosujących DPI, u których szkolenie techniki inhalacji było skuteczne, stwierdzono rzadsze występowanie łagodnych zaburzeń poznawczych (0% vs 16,7%, $p=0,018$). Pacjenci częściej czytali dołączone ulotki informacyjne (80,6% vs 50%, $p=0,022$) oraz częściej mieli wyższą samoocenę w zakresie brania leków wziewnych (97 vs 75%, $p=0,025$) w porównaniu do chorych, którzy nie poprawili techniki inhalacji po szkoleniu. W jednoczynnikowym modelu regresji potwierdzono, iż czytanie dołączonych ulotek informacyjnych oraz posiadanie wyższej samooceny odnośnie brania leków wziewnych zwiększa szansę na efektywność szkolenia techniki inhalacji leków wziewnych wśród pacjentów stosujących inhalatory typu DPI. Powyższa zależność została potwierdzona również w modelu wieloczynnikowym regresji.

Przeprowadzone badania pozwoliły na sformułowanie wniosków, które można streścić następująco:

1. Większość chorych na astmę i POChP popełnia błędy w technice inhalacji leków wziewnych i nie jest szkolona jak prawidłowo przyjmować leki wziewne.
2. Stosowanie leków w inhalatorach typu MDI oraz nieregularne stosowanie leków wpływają na nieprawidłową technikę inhalacji. Wiek, płeć, poziom edukacji, motywacja do leczenia, współwystępowanie chorób wzroku, słuchu, zaburzeń poznawczych oraz zaawansowanych zmian zwyrodnieniowych stawów rąk nie były istotnie związane z nieprawidłową techniką inhalacji w badanej grupie chorych.
3. Szkolenie prawidłowej techniki inhalacji leków wziewnych u większości chorych prowadzi do krótkotrwałej poprawy techniki inhalacji leków wziewnych.
4. Pacjenci w starszym wieku oraz chorzy na POChP pomimo szkolenia osiągają gorsze efekty stosując inhalator typu MDI w stosunku do osób młodszych oraz chorych na astmę. U chorych stosujących inhalatory typu DPI brak czytania ulotek informacyjnych leków oraz niższa ocena własnej techniki inhalacji leków są predyktorami gorszej odpowiedzi na szkolenie z zakresu techniki inhalacji.

Powyższe wnioski odpowiadają na stawiane cele rozprawy.

Recenzując dysertację lekarz Izabeli Domagały-Mańczyk mam oczywiście ułatwione zadanie bowiem te dwie prace oryginalne składające się na jej rozprawę zostały ogłoszone drukiem w renomowanych czasopiśmie. Zostały zatem wszechstronnie zrecenzowane przez co najmniej kilku niezależnych badaczy i redaktorów tych czasopism co wpłynęło na odpowiednie przedstawienie założeń i celów badań, dobór właściwych metod statystycznych jak i czytelną prezentację wyników wraz z interesującą dyskusją i doбором odpowiedniego piśmiennictwa. Prace te, tematycznie i logicznie spójne uważam za interesujące, wartościowe i wnoszące nowe istotne informacje na temat błędów popełnianych podczas inhalacji leków jak i znaczenia powtarzanego szkolenia.

Korzystając z obowiązku i przywileju recenzenta chciałbym podkreślić jeszcze raz mocne strony dysertacji. Pracę doktorantki przyjąłem do recenzji z dużym zaciekawieniem i jednocześnie uznaniem. Doktorantka wraz z współautorami podjęła bowiem bardzo ważny klinicznie i niezwykle praktyczny temat jakim jest ocena częstości błędów w technice inhalacji u pacjentów z astmą i POChP oraz określenie czynników które wpływają na występowanie takich błędów. To temat słabo w Polsce eksplorowany. Cele pracy uważam za zasadne, aktualne i dobrze sformułowane. Przedstawione w rozprawie prace oryginalne mają charakter kliniczny, real-life, a badania dotyczyły pacjentów aktualnie stosujących inhalatory typu MDI i DPI. Do oceny poprawności inhalacji użyto tzw. „*checklisty*” błędów, czterostopniowej skali poprawności i pomiaru szczytowego przepływu wdechowego (PIF).

Największymi atutami prac składających się na rozprawę są:

1. Duże znaczenie kliniczne problemu, bowiem błędna technika inhalacji bezpośrednio pogarsza kontrolę choroby i zwiększa koszty leczenia. Temat ten może nie jest super nowym zagadnieniem, ale nadal bardzo ważkim i aktualnym.
2. Solidna metodologia: jasno zdefiniowane kryteria włączenia i wyłączenia, użycie obiektywnych narzędzi (checklista, PIF) oraz wielowymiarowej ankiety (demografia, funkcje poznawcze, motywacja), odpowiednie testy statystyczne z prezentacją przedziałów ufności.
3. Bogactwo danych, bo zebrano także informacje umożliwiające analizę zależności między techniką inhalacji a czynnikami psychospołecznymi mogącymi wpływać na generację błędów w technice stosowania leków, a to rzadko poruszany temat w podobnych badaniach
4. Szczegółowa charakterystyka błędów. Autorzy wskazali, które składowe procedury poprawnej techniki inhalacji MDI i DPI zawodzą najczęściej, a to ułatwia projektowanie interwencji edukacyjnych.
5. Wyraźne wnioski praktyczne odpowiadające na stawiane cele - konieczności systematycznej edukacji.

Zaletami prac są także: duża grupa badana (180 pacjentów) co zapewniło wiarygodne oszacowanie częstości błędów w technice inhalacji leków i tym samym odzwierciedlanie codziennej praktyki klinicznej. Cenne było porównanie częstości błędów w grupach stosujących różne typy inhalatorów. I tu jednoznacznie wykazano częściej występujące błędy przy stosowaniu (MDI/SMI vs DPI). Doktorantka potwierdziła istotną skuteczność treningu. Poprawa techniki u 85% podkreśla wartość i konieczność powtarzanej edukacji co stoi w zgodzie z doniesieniami innych autorów. No i bardzo wartościowe było zidentyfikowanie czynników prognostycznych co pozwala w przyszłości na personalizację treningu.

Pewnymi ograniczeniami i słabszymi stronami całej rozprawy zmuszającymi do głębszego zastanowienia jak i powstrzymaniu się od bezkrytycznego przeniesienia wszystkich wniosków na całą populację chorych na astmę i POChP w Polsce są:

1. Pojedynczy ośrodek- co ogranicza zawsze możliwość generalizacji wyników i wniosków. Dane z jednego ośrodka mogą nie oddawać różnorodności populacji (bo są różne programy edukacyjne (?) i modele opieki)
2. Brak randomizacji przy wyborze chorych do oceny techniki inhalacji i brak grupy kontrolnej (o co oczywiście ze względów etycznych bardzo trudno)
3. Krótkoterminowa obserwacja. Autorzy nie oceniali trwałości poprawy techniki ani jej wpływu na wyniki kliniczne (tj. zaostrzenia, jakość życia i hospitalizacje). Nie podano wpływu na kontrolę choroby czy *adherence* długoterminowo np. po 6 miesiącach (także rozumiem ograniczenia czasowe)

4. Ograniczona analiza w przypadku chorych stosujących SMI: bo ta grupa została scalona z grupą stosującą MDI co może maskować ewentualne różnice.
5. Skala 4-stopniowa poprawności inhalacji choć praktyczna, nie była walidowana (????); zatem ocena wg tej skali niesie ryzyko subiektywności i utrudnia porównanie z innymi badaniami.
6. Intrygujący i zaskakujący brak korelacji z niektórymi zmiennymi wymagający szczególnego omówienia (vide wniosek nr 2. : „*wiek, płeć, poziom edukacji, motywacja do leczenia, współwystępowanie chorób wzroku, słuchu, zaburzeń poznawczych oraz zaawansowanych zmian zwyrodnieniowych stawów rąk nie były istotnie związane z nieprawidłową techniką inhalacji w badanej grupie chorych.*” – czy może to wynikać z niewielkiej liczby pacjentów z takimi deficytami lub zbyt ogólnych narzędzi oceny?
7. Tzw. *recall bias*: informacje o wcześniejszym szkoleniu oparto na deklaracjach pacjentów, co może zaniżać rzeczywisty odsetek przeszkolonych.
8. Intrygujące są, a nie do końca wyjaśnione, ewentualne różnice w technice inhalacji pomiędzy chorymi przyjętymi z powodu zaostrzenia i tymi leczonymi w poradni- czy takowe różnice istniały? Kiedy i w jakich okolicznościach oceniano technikę inhalacji u chorych z zaostrzeniem astmy czy POChP?

Muszę jednak z satysfakcją zauważyć, że sama doktorantka jak i współautorzy dostrzegli większość z tych słabszych stron prac, czemu w większości dali wyraz w bardzo rzeczowej dyskusji w pracach oryginalnych w języku angielskim. Niemniej nie uczyniła tego doktorantka w prezentacji wyników w języku polskim.

Rozumiem oczywiście wszystkie obiektywne przeszkody stojące przy planowaniu takich badań. Być może w przyszłości doktorantka zaplanuje w Polsce wieloośrodkowe, randomizowane badania porównujące różne formaty edukacji (np. prezentacje wideo, prezentacje przez personel medyczny, powtarzane sesje) uwzględniając ocenę tzw. twardych wskaźników klinicznych i ekonomicznych (np. QoL, FEV₁, zaostrzenia i koszty) oraz walidację skal oceny techniki inhalacji, aby wyniki były porównywalne między ośrodkami i badaczami. Być może analiza wpływu nowych rodzajów inhalatorów (np. z automatycznym dozownikiem) na poprawę skuteczności leczenia zainteresuje firmy farmaceutyczne, które zechcą takowe badania wspomóc finansowo.

Poczynione uwagi mogą być zacznem dyskusji w czasie obrony i absolutnie nie umniejszają wartości całej dysertacji, która w mojej opinii spełnia warunki na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). Rozprawa ta porusza niezwykle istotne i aktualne problemy dotyczące poprawności inhalacji leków wziewnych stosowanych powszechnie w leczeniu astmy i POChP. Rozprawa świadczy o dużej wiedzy, pracowitości, samodzielności doktorantki

oraz umiejętności wykorzystania nowoczesnego warsztatu badawczego. Jest także dowodem dużego nakładu pracy i umiejętności konfrontowania swoich wyników z poglądami innych autorów.

Dziękując Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych WUM oraz Szanownej Pani Profesor Marcie Strudze - Przewodniczącej Rady za przywilej recenzowania tej dysertacji wnoszę o dopuszczenie lekarz Izabeli Domagały-Mańczyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie z uwagi na bardzo istotne praktyczne aspekty rozprawy, dobry warsztat jak i możliwości dalszej kontynuacji zglębianego problemu zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM z wnioskiem o wyróżnienie tej dysertacji.

Profesor dr hab.n.med Dariusz Ziara