



akceptuję
M. Bolanowski

UNIwersYTET MEDYCZNY

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Katedra i Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych
Instytut Chorób Wewnętrznych

Wybrzeże L. Pasteura 4, 50-367 Wrocław

kierownik: prof. dr hab. n. med. Marek BOLANOWSKI

Dr hab. n. med. Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska, prof. UMW

Katedra i Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych,

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Wrocław, dnia 24.02.2026 r.

**RECENZJA ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH
I NAUK O ZDROWIU W DYSCYPLINIE NAUKI MEDYCZNE**

LEK. ŁUKASZ DZIAŁACH

**Personalizacja leczenia w ACTH-zależnym zespole Cushinga - ocena skuteczności
i bezpieczeństwa nowoczesnych terapii farmakologicznych**

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska została przygotowana pod opieką promotora prof. dr. hab. n. med. Przemysława Witka z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego – uznanego w świecie ośrodka naukowego, wyspecjalizowanego w badaniach nad chorobami przysadki, w tym nad ACTH-zależnym Zespołem Cushinga.

Rozprawa doktorska składa się z cyklu czterech tematycznie spójnych publikacji, opublikowanych w renomowanych czasopismach międzynarodowych w latach 2022-2025. Łączny Impact Factor cyklu wynosi 12,9, a suma punktów MEiN - 410.

We wszystkich publikacjach lek. Łukasz Działach jest pierwszym autorem, a w trzech jest również autorem korespondencyjnym. Doktorant uzyskał zgodę i oświadczenia od wszystkich współautorów prac na ich wykorzystanie celem przygotowania rozprawy doktorskiej. Określili oni również swój udział odsetkowy w poszczególnych pracach. Autor dołączył również zgody Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym (AKBE/271/2023, AKBE/170/2024, AKBE/335/2024) na przeprowadzenie badań.

Jako Recenzentka nie mam krytycznych uwag co do tych prac, ich wartość merytoryczna została ponadto zweryfikowana przez recenzentów powołanych przez zespoły redakcyjne renomowanych czasopism, w których się ukazały i nie budzi zastrzeżeń.

Wykaz publikacji stanowiących cykl rozprawy doktorskiej:

1. **Działach L**, Sobolewska J, Respondek W, Szamotulska K, Witek P. Cushing's Disease: Long-Term Effectiveness and Safety of Osilodrostat in a Polish Group of Patients with Persistent Hypercortisolemia in the Experience of a Single Center. *Biomedicines*. 2023; 11(12):3227. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11123227>

IF: 3,9; MEiN: 100 pkt; Q2

2. **Działach L**, Sobolewska J, Respondek W, Witek P. Cushing's syndrome: a combined treatment with etomidate and osilodrostat in severe life-threatening hypercortisolemia. *Hormones* 21, 735–742 (2022). <https://doi.org/10.1007/s42000-022-00397-4>

IF: 3,2; MEiN: 70 pkt; Q3

3. **Działach L**, Sobolewska J, Respondek W, Wojciechowska-Luzniak A, Kuca P, Witek P. Is there still a place for etomidate in the management of Cushing's syndrome? The experience of a single center of low-dose etomidate and combined etomidate-osilodrostat treatment in severe hypercortisolemia. *Endocrine*. 2025;87(3):1305-1313. [doi:10.1007/s12020-024-04135-1](https://doi.org/10.1007/s12020-024-04135-1)

IF: 2,9; MEiN: 100 pkt; Q2

4. **Działach L**, Respondek W, Witek P. Real-World Experience with Pasireotide-LAR in Cushing's Disease: Single-Center 12-Month Observational Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2025; 14(8):2794. <https://doi.org/10.3390/jcm14082794>

IF: 2,9; MEiN: 140 pkt; Q1

Sumaryczna bibliometria cyklu publikacji:

IF: 12,9

MEiN: 410 pkt

Układ rozprawy doktorskiej jest typowy dla prac doktorskich składających się z monotematycznego cyklu artykułów recenzowanych w czasopismach międzynarodowych. Praca liczy 108 stron i zawiera wszystkie klasyczne elementy stosowane w tego typu opracowaniach, w tym stronę tytułową, przejrzysty wykaz publikacji z podaniem punktacji IF i MEiN oraz numerów DOI a także czytelny spis treści. Rozdziały „Streszczenie” i jego odpowiednik w języku angielskim „Summary” są zwięzłe i adekwatne objętościowo. Przed sformułowaniem założeń i celów pracy Autor przedstawia krótkie wprowadzenia, obejmujące definicję endogennego zespołu Cushinga, jego obraz kliniczny a także aktualne możliwości terapeutyczne. Następnie w sposób trafny uzasadnienia wybór tematu i połączenie publikacji w spójny cykl badawczy, po czym przedstawia założenie i cele rozprawy:

1. Przedstawienie skuteczności oraz bezpieczeństwa nowoczesnych terapii farmakologicznych stosowanych u pacjentów z ACTH-zależną hiperkortyzolemią, ze szczególnym uwzględnieniem ich wykorzystania w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.
2. Przedstawienie doświadczeń klinicznych wynikających ze stosowania nowoczesnych terapii, identyfikację potencjalnych działań niepożądanych oraz wzbogacenie istniejących strategii postępowania terapeutycznego.
3. Poszerzenie wiedzy dotyczącej efektów nowoczesnych metod leczenia w praktyce klinicznej, ugruntowanie ich miejsca w aktualnych schematach terapeutycznych oraz wskazanie potencjalnych korzyści wynikających z właściwego doboru terapii.

Olbrzymim walorem postawionych celów i ich realizacji jest przydatność kliniczna, co zdecydowanie ma przełożenie na poprawę rokowania i jakości życia pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.

Kolejną częścią rozprawy są załączone 4 kopie prac wchodzących w skład cyklu publikacyjnego. Następnie Autor w rozdziale Podsumowanie w sposób zwięzły i przejrzysty przedstawia wyniki poszczególnych prac.

W **pierwszej pracy** oceniono długoterminową skuteczność osilodrostatu u pacjentów z przetrwałą lub nawrotową chorobą Cushinga. Było to pierwsze tego typu opracowanie w

populacji polskiej. Wykazano wysoką skuteczność i bezpieczeństwo stosowania osilodrostatu, prowadzącą do osiągnięcia pełnej kontroli biochemicznej i ustąpienie klinicznych objawów hiperkortyzolemii oraz poprawę jakości życia wszystkich leczonych pacjentów. Analiza trzech zróżnicowanych przypadków klinicznych dodatkowo wzmacnia wartość merytoryczną tej pracy.

Druga publikacja to opis przypadku, gdzie po raz pierwszy w literaturze opisuje zastosowanie terapii skojarzonej osilodrostatem i etomidatem u pacjentki z ciężkim, zagrażającym życiu zespołem Cushinga. W pracy tej wykazano wysoką skuteczność i dobrą tolerancję krótkoterminowego leczenia skojarzonego w sytuacjach nieskuteczności monoterapii lub ograniczeń w stosowaniu innych leków.

W **trzeciej publikacji** oceniano skuteczność i bezpieczeństwo niskodawkowej terapii etomidatem u pacjentów z ciężką hiperkortyzolemią, w tym schematów terapii skojarzonej z osilodrostatem. U wszystkich pacjentów uzyskano szybką normalizację stężenia kortyzolu, przy dobrej tolerancji leczenia i niskim ryzyku wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Niniejsza praca obejmuje największą dotychczas kohortę pacjentów leczonych etomidatem w emulsji lipidowej, potwierdzając jego skuteczność oraz sugerując przewagę tej formułacji nad preparatem z glikolem propylenowym. Terapia skojarzona etomidatem i osilodrostatem umożliwiła stabilizację pacjentów przed przejściem na monoterapię doustnym inhibitorem steroidogenezy – osilodrostatem.

W ostatniej **czwartej pracy** oceniono skuteczność i bezpieczeństwo pasyreotydu LAR w leczeniu choroby Cushinga w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Stwierdzono istotne obniżenie wydalania kortyzolu w dobowej zbiórce moczu (DZM) szczególnie w początkowym okresie terapii, przy jednocześnie ograniczonej skuteczności w normalizacji rytmu dobowego wydzielania kortyzolu a utrzymujące się podwyższone wartości oznaczenie kortyzolu w ślinie w godzinach późnowieczornych (tzw. wieczorny kortyzol w ślinie, ang. *late-night salivary cortisol* – LNSC) korelowały z niezadowalającą poprawą kliniczną u części pacjentów. U połowy pacjentów terapia została przerwana z powodu długoterminowej nieskuteczności leczenia. Terapia pasyreotydem wiązała się z poprawą skuteczności normalizacji skurczowego ciśnienia tętniczego w porównaniu z wartościami wyjściowymi, przy czym efekt ten był najbardziej wyraźny w ciągu pierwszych sześciu miesięcy terapii pasyreotydem LAR. Hiperglikemia była częstym, ale możliwym do kontrolowania działaniem niepożądanym. Wyniki podkreślają znacznie jednoczesnej oceny wydalania kortyzolu w DZM i nocnego kortyzolu w ślinie oraz konieczność indywidualnej kwalifikacji pacjentów do leczenia pasyreotydem LAR.

Na koniec tej części rozprawy Doktorant przedstawia sześć wniosków, które są jasno sformułowane i pozostają w bezpośrednim związku z celami prac oraz uzyskanymi wynikami. Olbrzymie znaczenia ma wartość kliniczna płynąca z tych wniosków, co z pewnością będzie wykorzystywane w codziennej opiece nad pacjentami z Zespołem Cushinga.

Piśmiennictwo w liczbie 68, anglojęzyczne, uwzględnia również polskie doniesienia i doświadczenia w terapii Zespołu Cushinga.

Kolejną częścią Rozprawy są załączone kopie opinii Komisji Bioetycznej, oświadczenia współautorów tych prac dotyczące ich udziału w realizacji publikacji oraz analiza bibliometryczna cyklu publikacyjnego jak i całokształtu dotychczasowych dorobku Doktoranta.

Podsumowanie

W podsumowaniu mojej recenzji stwierdzam, że Doktorant lek. Łukasz Działach potwierdził umiejętność samodzielnego planowania i prowadzenia badań naukowych, a przedstawiony cykl publikacyjny spełnia cechy samodzielnego dorobku naukowo-badawczego.

Na podstawie kryteriów określonych w rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego, dotyczących oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora nauk medycznych stwierdzam z pełnym przekonaniem, że **lek. Łukasz Działach** spełnia wszystkie warunki określone w art. 187 Ustawy 1-4 z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668).

Zwracam się zatem do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o dopuszczenie **Lek. Łukasza Działacha** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie z uwagi na dużą wartość merytoryczną pracy, publikacje w znaczących czasopiśmie a także wysoki potencjał wykorzystania w praktyce klinicznej wnioskuję o wyróżnienie pracy.

Dr hab. n. med. Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska, prof. UMW

dr hab. n. med. Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska
specjalista chorób wewnętrznych
endokrynolog
2295710