

Łódź, 14.03.2024 r.

prof. dr hab. n. med. Zbigniew Adamczewski
Kierownik Zakładu Medycyny Nuklearnej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lek. Katarzyny Pelewicz

p.t. „Wpływ leczenia glikokortykosteroidami w postaci dożylniej
na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza”

Praca na stopień doktora nauk medycznych wykonana pod kierunkiem
prof. dr hab. n. med. Piotra Miśkiewicza

Syntetyczne glikokortykosteroidy (GCs) stanowią grupę leków powszechnie stosowanych w terapii chorób o podłożu zapalnym i autoimmunologicznym. Przewlekła terapia GCs wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi i stanowi najczęstszą przyczynę niedoczynności kory nadnerczy (AI). Czynniki wpływające na ryzyko wystąpienia posterydowej AI (GI-AI) obejmują czas trwania leczenia GCs, sposób podawania, a także dawkę i siłę działania GCs. GI-AI może wystąpić zarówno u chorych leczonych niskimi dawkami GCs jak i w wyniku krótkiego czasu trwania terapii. GI-AI jest powikłaniem, które niezdiagnozowane i nieleczone może prowadzić do zagrażającemu życiu przełomu nadnerczowego.

Leczenie metyloprednizolonem w postaci dożylniej (ivMP) w łącznej dawce 4,5 g lub 7,5 g podawanej w schemacie 12 cotygodniowych pulsów jest stosowane w terapii aktywnej, umiarkowanej do ciężkiej orbitopatii Gravesa zgodnie z rekomendacjami Europejskiej Grupy ds. Orbitopatii Tarczycowej (EUGOGO).

Należy podkreślić, że dotychczas nie udowodniono występowania GI-AI w przebiegu leczenia dożylnymi pulsami ivMP w wyżej wymienionym schemacie. Badania analizujące czynność kory nadnerczy po zastosowaniu leczenia ivMP są nieliczne. GI-AI jest powszechnie występującym problemem klinicznym, jednak nadal brak jest jednoznacznych wytycznych dotyczących postępowania w trakcie odstawiania GCs i po zakończeniu terapii.

Przedłożoną do oceny rozprawę na stopień naukowy doktora nauk medycznych tworzy cykl publikacji, w którego skład wchodzi dwie prace oryginalne oraz jedna praca pogładowa opublikowane w renomowanych czasopismach anglojęzycznych o łącznym współczynniku oddziaływania $IF = 13,634$ ($MEiN = 310$ pkt.). Prezentowane publikacje tworzą spójną tematycznie całość, a w każdej z nich Doktorantka jest pierwszym autorem.

Z uwagi na konieczność wczesnej diagnostyki i wdrożenia natychmiastowego leczenia GI-AI stwierdzam, że tematyka rozprawy podjętej przez Doktorantkę dotyczy klinicznie istotnych zagadnień. Uzyskane wyniki wskazują na konieczność rozważenia diagnostyki w kierunku GI-AI u pacjentów po zakończeniu leczenia ivMP wg wytycznych EUGOGO, szczególnie u pacjentów, u których po zaprzestaniu leczenia występują niespecyficzne objawy sugerujące AI.

Celem przedstawionej do oceny pracy doktorskiej była szeroko pojęta ocena funkcji kory nadnerczy u pacjentów z aktywną, umiarkowaną do ciężkiej orbitopatią Gravesa po zastosowaniu leczenia ivMP według wytycznych EUGOGO. Doktorantka w swojej pracy po raz pierwszy dokonała oceny wpływu 12 cotygodniowych pulsów ivMP na czynność kory nadnerczy z zastosowaniem syntetycznego ACTH w dawce $1\ \mu g$. Oceniała także wpływ terapii na stężenia siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S) oraz wartość diagnostyczną oznaczania stężenia kortyzolu w ślinie w diagnostyce GI-AI. Doktorantka dokonała szczegółowej analizy dotychczas opublikowanych wyników dotyczących diagnostyki GI-AI i procedur stopniowego odstawiania GCs, formułując praktyczne zalecenia przydatne w odstawianiu przewlekłej glikokortykoterapii.

Najważniejszymi wnioskami prezentowanymi w rozprawie doktorskiej, stanowiącymi jednocześnie konkluzje prac oryginalnych, są następujące stwierdzenia.

1. Terapia z zastosowaniem dwunastu cotygodniowych pulsów ivMP o łącznej dawce 4,5 g lub 7,5 g wpływa negatywnie na funkcję kory nadnerczy i może powodować GI-AI.
2. Po zakończeniu leczenia aktywnej, umiarkowanej do ciężkiej orbitopatii Gravesa z zastosowaniem ivMP w dawce kumulacyjnej 4,5 g lub 7,5 g należy przeprowadzić ocenę czynności kory nadnerczy i rozważyć przeprowadzenie testu stymulacyjnego z zastosowaniem syntetycznego ACTH w dawce $1\ \mu g$ z uwagi na dane wskazujące na większą czułość i specyficzność tej dawki w diagnostyce wtórnej AI o niedawnym początku.
3. Leczenie dwunastoma cotygodniowymi pulsami ivMP w dawce kumulacyjnej 4,5 g powoduje statystycznie istotne obniżenie stężenia DHEA-S.

Uzyskane wyniki dostarczają cennych informacji w zakresie diagnostyki i leczenia pacjentów z GI-AI. Podsumowanie wiedzy w tym temacie może w sposób istotny wpłynąć na praktyczne postępowanie kliniczne w grupie chorych leczonych GCs.

Biorąc pod uwagę znajomość problemu badawczego przez Doktorantkę, Recenzent zwraca się z prośbą o omówienie praktycznego wykorzystania pozyskanych wyników.

1. Czy według Doktorantki dane te są wystarczające do aktualizacji/zmian w rekomendacjach i wprowadzenia zaleceń dotyczących diagnostyki w kierunku GI-AI u pacjentów po leczeniu aktywnej, umiarkowanej do ciężkiej orbitopatii Gravesa wg wytycznych EUGOGO?
2. Czy Doktorantka uważa, że diagnostykę w kierunku GI-AI należy przeprowadzać u każdego pacjenta po zastosowaniu leczenia z zastosowaniem dwunastu cotygodniowych pulsów ivMP wg wytycznych EUGOGO?

W ocenie końcowej uważam, że praca jest samodzielnym dorobkiem Doktorantki oraz dowodzi umiejętności formułowania problemów badawczych, organizacji warsztatu badawczego, przedstawienia i dyskusji wyników badań oraz ich właściwej interpretacji.

Rozprawa doktorska spełnia niniejszym warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668).

Jednocześnie należy podkreślić, że prace wchodzące w skład rozprawy doktorskiej są częścią dorobku naukowego Doktorantki, na który składa się łącznie 10 prac o współczynniku oddziaływania $IF=31,618$ ($MNiSW = 850$ pkt.).

Mam zatem zaszczyt wystąpić do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lekarz Katarzyny Pelewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie biorąc pod uwagę wysoką wartość naukową oraz istotny aspekt kliniczny wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.