



7 skcephyl
rjm

Katedra Pielęgniarstw Zachowawczych
Zakład Interny i Pielęgniarstwa Internistycznego
Wydziału Nauk o Zdrowiu
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Kierownik: dr hab. n. med. Agnieszka ZWOLAK
ul. Dr W. Chodźki 7, 20-093 Lublin, tel. (81) 448-77-20
e-mail: katedrainterny@umlub.pl



RECENZJA

lek. Katarzyny Pelewicz

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

wykonanej

pod kierunkiem naukowym Promotora **prof. dr. hab. n. med. Piotra Miśkiewicza**

Podstawę formalną recenzji stanowi pismo Wiceprzewodniczącej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z dnia 12 marca 2024 r.

Posteroidowa niedoczynność kory nadnerczy (GI-AI) to powikłanie przewlekłej terapii glikokortykosteroidami (GCs). Charakteryzuje się niedostateczną syntezą hormonów kory nadnerczy wynikającą z zahamowania czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. Z uwagi na ryzyko wystąpienia przełomu nadnerczowego GI-AI wymaga wczesnej diagnostyki i leczenia z zastosowaniem GCs w dawkach substytucyjnych. Zgodnie z rekomendacjami EUGOGO terapię pierwszego rzutu aktywnej, umiarkowanej do ciężkiej orbitopatii Gravesa stanowią wysokie dawki metyloprednizolonu (ivMP) podawane przez 3 miesiące w postaci cotygodniowych dożylnych pulsów w kumulacyjnej dawce 4,5 lub 7,5 g. Pomimo stosowania wysokich dawek GCs, przeprowadzone dotychczas badania prospektywne oceniające czynność kory nadnerczy po zastosowaniu 12 pulsów ivMP wskazywały na brak negatywnego wpływu



**Katedra Pielęgniarstw Zachowawczych
Zakład Interny i Pielęgniarstwa Internistycznego**

Wydziału Nauk o Zdrowiu

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik: dr hab. n. med. Agnieszka ZWOLAK

ul. Dr W. Chodźki 7, 20-093 Lublin, tel. (81) 448-77-20

e-mail: katedrainterny@umlub.pl



terapii na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza. Należy jednak podkreślić, że grupy badane w przeprowadzanych analizach były nieliczne.

Z uwagi na możliwe działania niepożądane przewlekłej terapii GCs obowiązujące rekomendacje wskazują na konieczność stopniowego zmniejszania dawki GCs, jednak nie precyzują algorytmu diagnostycznego GI-AI i zasad bezpiecznego schematu odstawiania kortykoterapii.

Wobec powyższego należy podkreślić celowość wyboru tematyki przedstawionej do oceny pracy na stopień doktora nauk medycznych przez lek. Katarzynę Pelewicz prowadzonej pod kierunkiem prof. dr. hab. n. med. Piotra Miśkiewicza.

Celem głównym pracy była ocena wpływu leczenia ivMP w postaci 12 cotygodniowych pulsów na czynność kory nadnerczy. Analizie poddano stężenie kortyzolu w surowicy, kortyzolu w ślinie, siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S) w surowicy i ACTH w osoczu. Kolejno dokonano oceny odpowiedzi kory nadnerczy na stymulację syntetycznym ACTH w dawce 250 μ g oraz 1 μ g. Ponadto Doktorantka przedstawiła szczegółowe podsumowanie opublikowanych dotychczas wyników badań w zakresie diagnostyki i leczenia GI-AI oraz propozycji odstawiania leczenia GCs.

Należy podkreślić, iż publikacja Doktorantki stanowi pierwszą pracę, w której po zakończeniu terapii z użyciem 12 pulsów ivMP oceniano czynność kory nadnerczy z zastosowaniem 1 μ g syntetycznego ACTH.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska stanowi cykl trzech publikacji naukowych składający się z dwóch prac oryginalnych oraz pracy poglądowej. Artykuły są spójne tematycznie i zostały opublikowane w prestiżowych czasopismach (*Journal of Clinical Medicine, Diagnostics, Journal of Endocrinological Investigation*) o imponującym współczynniku oddziaływania IF wynoszącym 13,634 (MEiN 310). Doktorantka klarownie przedstawia założenia i cel przeprowadzonych badań. W części „Materiały i metody” zawarte są informacje na temat charakterystyki badanej grupy oraz przejrzysty schemat algorytmu diagnostycznego, przebiegu badania i analizy statystycznej. Doktorantka interpretuje wyniki badań w odniesieniu do innych publikacji w tym temacie, krytycznie oceniając możliwe



**Katedra Pielęgniarstw Zachowawczych
Zakład Interny i Pielęgniarstwa Internistycznego**

Wydziału Nauk o Zdrowiu

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik: dr hab. n. med. Agnieszka ZWOLAK

ul. Dr W. Chodźki 7, 20-093 Lublin, tel. (81) 448-77-20

e-mail: katedrainterny@umlub.pl



ograniczenia wykonywanych testów stymulacyjnych i stosunkowo nielicznej grupy badanej. Analizując uzyskane wyniki, Doktorantka porównuje je z doniesieniami innych badań oryginalnych i wyjaśnia różnice w zastosowanych algorytmach diagnostycznych i przyczyny rozbieżnych wyników. Na podstawie wyników badań i analizy literatury Autorka podsumowuje możliwości diagnostyki GI-AI oraz schemat odstawiania leczenia GCs. Wszystkie części pracy doktorskiej stanowią logicznie powiązaną całość i poruszają tematykę diagnostyki i leczenia GI-AI z uwzględnieniem omówienia protokołu odstawiania przewlekłej glikokortykoterapii.

W pierwszej pracy oryginalnej zatytułowanej *“Treatment with intravenous methylprednisolone in patients with Graves’ Orbitopathy significantly affects adrenal function: assessment of serum, salivary cortisol and serum dehydroepiandrosterone sulfate”* (*Journal of Clinical Medicine*) Doktorantka dokonała oceny wpływu leczenia 12 pulsami ivMP oraz następczego leczenia prednizonem zastosowanego u pacjentów z aktywną, umiarkowaną do ciężkiej orbitopatią Gravesa na czynność kory nadnerczy. W badaniu Autorka po raz pierwszy oceniła wpływ tej terapii na stężenie kortyzolu w ślinie. W badaniu zaobserwowano istotne statystycznie obniżenie stężenia DHEA-S. Wykazano obniżenie stężenia kortyzolu w surowicy ($p=0,05$) i ślinie ($p=0,011$) po doustnym leczeniu prednizonem w porównaniu z wartościami przed rozpoczęciem terapii ivMP. Ponadto po zakończeniu leczenia prednizonem u jednego pacjenta zdiagnozowano GI-AI. Przedstawione badanie po raz pierwszy udokumentowało negatywny wpływ leczenia ivMP w łącznej dawce 4,5 g na funkcję kory nadnerczy.

W badaniu prospektywnym zatytułowanym *“Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency after therapy with intravenous methylprednisolone in patients with moderate-to-severe and active Graves’ Orbitopathy: assessment with a low-dose corticotropin test”* (*Journal of Endocrinological Investigation*) Doktorantka po raz pierwszy oceniała czynność kory nadnerczy po zastosowaniu terapii z użyciem 12 pulsów ivMP stosując test stymulacyjny z 1 μ g syntetycznego ACTH. Analiza uzyskanych wyników po raz pierwszy wykazała, że leczenie pulsami ivMP może powodować GI-AI. Na podstawie uzyskanych wyników Autorka sugeruje rozważenie oceny rezerwy nadnerczowej po zakończeniu leczenia pulsami ivMP wg rekomendacji EUGOGO. Prezentowane przez Doktorantkę dane mają charakter oryginalny i mogą w sposób szczególny wpłynąć na postępowanie kliniczne w omawianej grupie chorych.



**Katedra Pielęgniarstw Zachowawczych
Zakład Interny i Pielęgniarstwa Internistycznego**

Wydziału Nauk o Zdrowiu
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik: dr hab. n. med. Agnieszka ZWOLAK

ul. Dr W. Chodźki 7, 20-093 Lublin, tel. (81) 448-77-20

e-mail: katedrainterny@umlub.pl



W pracy poglądowej zatytułowanej „*Glucocorticoid withdrawal—an overview on when and how to diagnose adrenal insufficiency in clinical practice*” (Diagnostics) Autorka w sposób szczegółowy przeanalizowała dotychczasowe liczne dane literaturowe dotyczące metod diagnostycznych GI-AI i schematów stopniowego zmniejszania dawki GCs, które zależnie od projektu badania oraz wykorzystanych metod są sprzeczne. Doktorantka przedstawiła skrupulatny przegląd wyników badań, podkreślając możliwość zahamowania czynności kory nadnerczy po zastosowaniu GCs w różnej postaci, a także w dawkach mniejszych niż 5 mg prednizonu i po krótkotrwałej terapii trwającej mniej niż 3 tygodnie. Przeprowadzona analiza stanowi przydatne podsumowanie postępowania klinicznego u pacjentów, u których planowane jest zakończenie przewlekłej terapii GCs.

Podsumowanie cyklu trzech publikacji zawarte w przedłożonej do oceny rozprawie zostało opracowane na podstawie poprawnie przygotowanych analiz. Doktorantka przedstawiła 6 wniosków, które dokładnie konkludują uzyskane wyniki i odnoszą się do tematyki diagnostyki i leczenia GI-AI.

W mojej opinii najważniejszym wnioskiem przedłożonej rozprawy jest stwierdzenie, iż terapia z zastosowaniem 12 cotygodniowych pulsów ivMP może powodować GI-AI. Biorąc pod uwagę zagrożenie wystąpieniem przełomu nadnerczowego, jest to bardzo ważne spostrzeżenie naukowe mające ogromne znaczenie w aspekcie klinicznym. W dotychczas opublikowanych badaniach nie stwierdzono negatywnego wpływu terapii ivMP w kumulacyjnej dawce 4,5 g lub 7,5 g na czynność kory nadnerczy. Przedstawione przez Doktorantkę wnioski wskazują na celowość rozważenia oceny funkcji kory nadnerczy po zakończeniu 12 pulsów ivMP u pacjentów z aktywną, umiarkowaną do ciężkiej orbitopatią Gravesa. Pragnę podkreślić, iż do tej pory brakuje ujednoczonego schematu diagnostyki GI-AI i odstawiania GCs, co wskazuje na wysoki aspekt praktyczny przeprowadzonych przez Doktorantkę badań.

Obowiązkiem Recenzenta jest zaznaczenie, że badana grupa nie jest liczna, co wskazuje sama Autorka, jednak może być to powiązane z rzadkim występowaniem choroby. Omawiając rezultaty swoich badań Doktorantka uwzględniła tzw. słabe strony pracy, co potwierdza jej rzetelność i dojrzałość naukową. W przedstawionej do recenzji pracy pojawiły się jedynie



**Katedra Pielęgniarstw Zachowawczych
Zakład Interny i Pielęgniarstwa Internistycznego**

Wydziału Nauk o Zdrowiu

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik: dr hab. n. med. Agnieszka ZWOLAK

ul. Dr W. Chodźki 7, 20-093 Lublin, tel. (81) 448-77-20

e-mail: katedrainterny@umlub.pl



nieliczne błędy interpunkcyjne niewpływające na jakość pracy. Recenzent nie znalazł powodu do uwag krytycznych, a przedstawione powyżej rozważania mają jedynie charakter dyskusyjny i nie wpływają w żaden sposób na bardzo wysoką ocenę pracy.

Zachęcałabym również Doktorantkę do zaprojektowania i przeprowadzenia badania międzyosrodkowego, co pozwoliłoby na pozyskanie większej grupy badanej.

Reasumując, pragnę podkreślić, że lek. Katarzyna Pelewicz w swojej pracy doktorskiej podjęła się analizy bardzo interesującego oraz niezwykle ważnego klinicznie problemu, jakim jest ocena wpływu leczenia dożylnymi GCs na czynność kory nadnerczy. Doktorantka odpowiednio zrealizowała wstępnie postawione cele, umiejętnie dobrała odpowiednie metody badawcze i statystyczne. Autorka w prawidłowy sposób przenalizowała uzyskane wyniki i sformułowała właściwe do celów wnioski, zachowując krytyczne spojrzenie związane z ograniczeniami badania. Obserwacje i wnioski Doktorantki stanowią użyteczne narzędzie diagnostyczne i lecznicze w postępowaniu z pacjentami leczonymi przewlekłe GCs.

W mojej opinii przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. Katarzyny Pelewicz spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668) w związku z art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (tj.: Dz. U. z 2017 r., poz. 1789). Na tej podstawie mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Katarzyny Pelewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie mając na uwadze bardzo wysoki poziom naukowy przedstawionych badań, doniosłość zaprezentowanych wyników, możliwość ich praktycznego wykorzystania oraz ich publikację w prestiżowych czasopismach naukowych, z pełnym przekonaniem i nieukrywaną satysfakcją składam do Wysokiej Rady wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej autorstwa lek. Katarzyny Pelewicz.

Agnieszka Zwolak