



**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

KATEDRA PIEŁĘGNIARSTW ZACHOWAWCZYCH

Zakład Interny i Pielęgniarstwa Internistycznego

Wydziału Nauk o Zdrowiu

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

ul. dr W. Chodźki 7, 20-093 Lublin

tel. (081) 448 7720

Rozprawy doktorskiej lek. Maryli Pelewicz-Sowy

„Neuropatia nerwu wzrokowego w przebiegu orbitopatii tarczycowej – ocena wpływu leczenia dożylnymi glikokortykosteroidami na parametry kliniczne”

wykonanej

Pod kierunkiem naukowym Promotora **dr. hab. n. med. Piotra Miśkiewicza**

Podstawę formalną recenzji stanowi pismo Wiceprzewodniczącej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z dnia 13 kwietnia 2023 r.

Neuropatia nerwu wzrokowego (DON) to zagrażające utratą wzroku powikłanie orbitopatii tarczycowej powstałe w wyniku ucisku nerwu wzrokowego przez obrzęknięte tkanki oczodołu. Z uwagi na ryzyko nieodwracalnego uszkodzenia nerwu DON wymaga natychmiastowego leczenia. Zgodnie z rekomendacjami EUGOGO terapię pierwszego rzutu stanowią wysokie dawki glikokortykosteroidów (GKS) podawane w postaci dożylnych pulsów w kumulacyjne dawce nieprzekraczającej 8 g. Brak odpowiedzi lub nasilenie się objawów pomimo zastosowania opisanego leczenia wymagają przeprowadzenia pilnej dekompresji oczodołów. Opublikowane dotychczas badania wskazują, iż uzyskanie pełnej remisji choroby za pomocą zalecanej przez EUGOGO terapii nie jest możliwe u wszystkich

pacjentów. Natomiast obowiązujące wytyczne nie precyzują dalszego postępowania w przypadku nieskuteczności podstawowej terapii z zastosowaniem wysokich dawek GKS oraz dekompresji oczodołów.

W świetle tych wstępnych rozważań, należy podkreślić celowość i trafność wyboru tematyki przedstawionej do oceny pracy na stopień doktora nauk medycznych przez lek. Marylę Pelewicz-Sowę prowadzonej pod kierunkiem dr. hab. n. med. Piotra Miśkiewicza.

Głównym celem pracy była ocena wpływu leczenia dożylnym metyloprednizolonem (ivMP) w postaci 12 cotygodniowych pulsów zastosowanego u pacjentów z DON po zakończeniu podstawowej terapii na poszczególne parametry kliniczne. Analizie poddano ostrość wzroku, widzenie kolorów, wskaźnik klinicznej aktywności choroby, stopień wytrzeszczu, stężenie autoprzeciwciał skierowanych przeciwko receptorowi dla tyreotropiny (TSHR-Ab) oraz jakość życia. Ponadto Doktorantka dokonała szczegółowej analizy dotychczas opisanych alternatywnych metod leczenia stosowanych u pacjentów z DON.

Należy podkreślić, iż przedstawiona do recenzji praca doktorska stanowi pierwszą pracę, w której zbadano i przedstawiono wyniki leczenia dodatkowym cyklem terapii z użyciem 12 pulsów ivMP u pacjentów z DON. Biorąc pod uwagę tematykę pracy oraz charakter i trudności w leczeniu tej choroby, stwierdzam, iż Doktorantka zmierzyła się z bardzo trudnym i ważnym zagadnieniem.

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, Journal of Medical Science, Journal of Endocrinological Investigation*) o imponującym współczynniku oddziaływania IF wynoszącym 10,431 (MEiN 260). Cykl publikacji tworzący przedłożoną rozprawę został opatrzony wprowadzeniem, prezentacją koncepcji i celu badań, przedstawieniem i analizą uzyskanych wyników oraz ich podsumowaniem. Grupa badana została bardzo dobrze scharakteryzowana pod względem klinicznym, chociaż, co wskazuje sama Autorka, jest nieliczna, co może być związane z rzadkim występowaniem choroby. Metodologię badań przedstawiono jasno i przejrzysto. Przeprowadzone przez Doktorantkę badania mają charakter opisowy, na co również zwraca uwagę sama Autorka w momencie krytycznej analizy i interpretacji wyników. Natomiast należy podkreślić, iż znakomita większość dotychczas opublikowanych w literaturze krajowej i światowej artykułów dotyczących DON ma charakter opisowy i retrospektywny oraz skupia niewielką próbę badawczą. Omawiając uzyskane wyniki, Doktorantka porównuje je z

rezultatami i obserwacjami innych autorów zwłaszcza, co pragnę jeszcze raz podkreślić, iż publikacji o tej tematyce jest bardzo niewiele, zwłaszcza krajowej. Całość kończy spis literatury obejmujący najnowsze pozycje dotyczące omawianych zagadnień, które Doktorantka wybrała adekwatnie do tematyki rozprawy. Wszystkie części pracy doktorskiej stanowią logicznie powiązaną całość i poruszają tematykę leczenia DON ze szczególnym uwzględnieniem wpływu terapii z zastosowaniem wysokich dawek GKS na poszczególne parametry kliniczne.

W pierwszej pracy oryginalnej zatytułowanej *“Dysthyroid Optic Neuropathy: Treatment with Additional Intravenous Methylprednisolone Pulses after the Basic Schedule Is Associated with Stabilization or Further Improvement of Clinical Outcome”* (*Journal of Clinical Medicine*) Doktorantka po raz pierwszy dokonała oceny wpływu leczenia 12 pulsami ivMP zastosowanego u pacjentów z DON po zakończeniu terapii pierwszego rzutu, wykazując jego bezpieczeństwo oraz pozytywne efekty kliniczne na przebieg choroby. W badaniu zaobserwowano istotną poprawę w zakresie ostrości wzroku i widzenia kolorów oraz znaczącą redukcję wskaźnika klinicznej aktywności choroby, wytrzeszczu oraz stężenia TSHR-Ab. Ponadto, w publikacji, na podstawie danych potwierdzono skuteczność rekomendowanej przez EUGOGO terapii z użyciem wysokich dawek GKS oraz dekompresji oczodołów. Prezentowane przez Doktorantkę wyniki mają charakter nowatorski oraz mogą w sposób znaczący wpłynąć na postępowanie kliniczne w omawianej grupie chorych.

W kolejnej pracy zatytułowanej *“Impact of additional intravenous methylprednisolone pulse therapy on the quality of life in patients with dysthyroid optic neuropathy”* (*Journal of Medical Science*) Doktorantka porównała jakość życia pacjentów z DON przed rozpoczęciem terapii z użyciem 12 pulsów ivMP oraz po jej zakończeniu, używając kwestionariusza opracowanego przez EUGOGO. Analiza uzyskanych wyników pokazała, że leczenie dodatkowymi pulsami ivMP nie miało istotnego wpływu na jakość życia chorych, co może sugerować stabilizację choroby, oraz że dalsza terapia z zastosowaniem GKS nie wpływa negatywnie na samopoczucie pacjentów z DON. Zgadzam się z Autorką, iż ocena jakości życia pacjentów powinna stanowić obligatoryjny element postępowania klinicznego na każdym z etapów leczenia neuropatii.

W pracy poglądowej zatytułowanej *“Dysthyroid optic neuropathy: emerging treatment strategies”* (*Journal of Endocrinological Investigation*) Doktorantka dokonała szczegółowej analizy oraz podsumowania rezultatów uzyskanych po zastosowaniu alternatywnych metod leczenia DON w oparciu o wyniki prezentowane w dostępnej literaturze. W publikacji przedstawiono dokładną liczbę skutecznie leczonych pacjentów z uwzględnieniem,

czy wymienione metody zastosowano jako terapię pierwszego rzutu, czy jako kolejną linię leczenia. Opracowanie przedłożonej analizy było zadaniem wymagającym z uwagi na fakt, że dotychczas nie określono jednoznacznych kryteriów remisji DON, a autorzy poszczególnych badań stosują różnorodne kryteria poprawy. W związku z zagrożeniem utraty wzroku

w przebiegu DON i koniecznością natychmiastowego leczenia praca Doktorantki może stanowić użyteczne narzędzie w codziennej praktyce klinicznej.

Podsumowanie cyklu trzech publikacji zawarte w przedłożonej do oceny rozprawie zostało opracowane na podstawie poprawnie przygotowanych analiz. Doktorantka przedstawiła 8 wniosków, które dokładnie konkludują uzyskane wyniki i odnoszą się do tematyki leczenia DON.

W mojej opinii najważniejszym wnioskiem przedłożonej rozprawy jest stwierdzenie, iż terapia za pomocą 12 cotygodniowych pulsów ivMP wdrożona po zakończeniu podstawowego leczenia DON jest bezpieczna i umożliwia dalszą poprawę poszczególnych parametrów klinicznych, a także zapewnia stabilizację uzyskanych rezultatów leczenia oraz może zapobiegać nawrotom choroby.

Biorąc pod uwagę zagrożenie nieodwracalnego uszkodzenia nerwu wzrokowego w przebiegu DON, a zatem ryzyko utraty wzroku, jest to bardzo ważne spostrzeżenie naukowe mające ogromne znaczenie w aspekcie praktycznym. W dotychczas opublikowanych badaniach opisano liczne przypadki zaburzeń widzenia, m. in. obniżonej ostrości wzroku, czy nieprawidłowego postrzegania barw, utrzymujących się pomimo zastosowania podstawowego leczenia DON. Przedstawione przez Doktorantkę wnioski wskazują na celowość rozważenia dodatkowej terapii za pomocą 12 pulsów ivMP u pacjentów z DON, u których uzyskano niepełną remisję objawów. Pragnę podkreślić, iż do tej pory żadne wytyczne nie podjęły się określenia schematu dalszego postępowania w przypadku nieskuteczności rekomendowanej terapii pierwszego rzutu, co dodatkowo wskazuje na celowość i aspekt praktyczny przeprowadzonych przez Doktorantkę badań.

Obowiązkiem Recenzenta jest zwrócenie uwagi na opisowy charakter omawianych badań, co jednak podkreśla sama Autorka, dokonując krytycznej analizy i interpretacji uzyskanych wyników. Omawiając wyniki swoich badań Doktorantka uwzględniła również tzw. słabe strony pracy, co potwierdza jej rzetelność i dojrzałość naukową. Zgadzam się z Autorką, iż opracowanie nowych rekomendacji wymaga przeprowadzenia dalszych badań kliniczno-kontrolnych. W związku z czym zachęcałabym Doktorantkę do zaprojektowania i przeprowadzenia takiego badania angażującego inne ośrodki EUGOGO, co pozwoliłoby na

pozyskanie większej próby badawczej. Inne drobne uwagi dotyczą jedynie nielicznych błędów stylistycznych, które nie umniejszają wartości 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.

Reasumując, pragnę podkreślić, że lek. Maryla Pelewicz-Sowa w swojej pracy doktorskiej podjęła się analizy bardzo interesującego oraz niezwykle ważnego klinicznie problemu, jakim jest ocena wpływu leczenia dożylnymi GKS na poszczególne parametry kliniczne w grupie pacjentów z DON. Doktorantka w pełni zrealizowała wstępnie postawione cele, zastosowała odpowiednie metody badawcze, poprawnie przeanalizowała uzyskane wyniki i sformułowała adekwatne do celów wnioski. Obserwacje i wnioski Doktorantki stanowią użyteczne narzędzie lecznicze, które w przyszłości może być wykorzystywane w procesie terapeutycznym DON. Wyniki tych badań mogą stanowić podstawę do stworzenia rekomendacji i zaleceń dotyczących postępowania u pacjentów z DON z niepełną remisją choroby, pomimo zastosowaniu rekomendowanej terapii pierwszego rzutu.

W mojej opinii przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. Maryli Pelewicz-Sowy 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 Wysockiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Maryli Pelewicz-Sowy 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 Wysockiej Rady wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej autorstwa lek. Maryli Pelewicz-Sowy.

dr hab. n. med. Agnieszka Zwolak