

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lek. Joanny Rymuzy

**p.t. „Wpływ leczenia glikokortykosteroidami dożylnymi
na parametry densytometryczne, mikroarchitekturę i
metabolizm kostny u pacjentów z orbitopatią
tarczycową”**

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

Glikokortykosteroidy (GCS) stanowią powszechnie stosowaną grupę leków wykazujących działanie immunosupresyjne i przeciwzapalne. Pomimo wielu korzyści leczenie GCS wiąże się z ryzykiem poważnych działań niepożądanych. Terapia GCS pozostaje najczęstszą przyczyną wtórnej osteoporozy, która prowadzi do złamań i niepełnosprawności. Należy podkreślić, że wiedza dotycząca negatywnego wpływu GCS na tkankę kostną opiera się na wynikach badań obejmujących pacjentów przyjmujących GCS w formie doustnej. Badania z zastosowaniem dożylnych GCS na kości są nieliczne i niejednoznaczne. Dotychczas nie określono wytycznych postępowania prewencyjnego u pacjentów przyjmujących GCS drogą dożylną. W praktyce klinicznej profilaktyka z zastosowaniem witaminy D i wapnia nie zawsze jest wdrażana, co potencjalnie niesie za sobą ryzyko negatywnego wpływu na tkankę kostną wywieranego przez stosowane GCS. Szczególną grupą pacjentów są chorzy z aktywną, umiarkowaną do ciężkiej orbitopatią tarczycową, u których terapia preparatem metyloprednizolonem w formie dożylnej (IVMP) w postaci 12 cotygodniowych pulsów pozostaje leczeniem z wyboru. Jak dotąd nie dysponujemy znaczącą liczbą badań oceniających wpływ IVMP na tkankę kostną. Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że obecne są tylko 2 publikacje oceniające wpływ cotygodniowych pulsów IVMP na BMD w grupie pacjentów z orbitopatią tarczycową (poza pracami, w których Doktorantka jest współautorką). W kolejnych 5 publikacjach

oceniano wpływ IVMP na BMD w innych jednostkach chorobowych (chorobach reumatologicznych i stwardnieniu rozsianym). Należy podkreślić, że analiza wpływu IVMP na mikroarchitekturę oceniana metodą TBS była przedmiotem tylko jednej publikacji obejmującej jedynie 11 pacjentów.

Biorąc pod uwagę powyższe, temat pracy podjęty przez lek. Joannę Rymuzę uważam za ciekawy i aktualny, a wyniki jej analizy mogą pomóc w zdefiniowaniu optymalnego postępowania u pacjentów leczonych dożylnymi GCS.

Układ pracy doktorskiej jest typowy. Składa się łącznie ze 105 stron, zawiera 21 tabel, 15 rycin oraz 124 pozycje aktualnego piśmiennictwa (96 pozycji opublikowanych w 2000r lub później, wśród nich 7 opublikowanych w ostatnich 3 latach).

W liczącym 24 strony wstępie, doktorantka omawia wskazania do stosowania GKS i ich działania niepożądane. W oparciu o analizę piśmiennictwa przedstawia aktualne informacje na temat wpływu GCS na kości, dostępnych metod diagnostycznych zmian zachodzących w tkance kostnej, i wreszcie kończy na omówieniu zasad postępowania profilaktycznego w trakcie prowadzonej terapii GCS.

Doktorantka skupiła się w swojej pracy badawczej nad wpływem na tkankę kostną terapii z zastosowaniem IVMP poprzez ocenę zmian parametrów densytometrycznych, mikroarchitektury kostnej oraz markerów obrotu kostnego u pacjentów z orbitopatią tarczycową.

Grupę badaną stanowili pacjenci Kliniki Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii UCK WUM (N=65) zakwalifikowani do leczenia IVMP zgodnie z aktualnymi wytycznymi Europejskiej Grupy ds. Orbitopatii Tarczycowej (EUGOGO).

Uzyskane wyniki zostały przedstawione szczegółowo na 18 stronach wzbogaconych o liczne ilustracje i tabele. Najważniejszymi wnioskami zaprezentowanymi w pracy doktorskiej są stwierdzenia, że:

1. Terapia z zastosowaniem IVMP w postaci cotygodniowych pulsów o łącznej dawce 4.5 g skutkuje pogorszeniem mikroarchitektury tkanki kostnej przy braku negatywnego oddziaływania na gęstość mineralną kości.
2. Leczenie IVMP wiąże się ze spadkiem zarówno kościotworzenia, jak i resorpcji kostnej.

Uzyskane wyniki stanowią cenny wkład w dziedzinę dotyczącą leczenia pacjentów dożylnymi GCS oraz mogą znajdować realne odzwierciedlenie w praktycznym postępowaniu klinicznym w tej grupie chorych. 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 postępowania u pacjentów leczonych dożylnymi GCS?
2. Czy Doktorantka widzi realne korzyści z wykorzystywania oceny mikroarchitektury kości metodą TBS obok powszechnie wykonywanych badań densytometrycznych?
3. Czy badania TBS oraz markery obrotu kostnego powinny stać się powszechnie wykorzystywanymi procedurami u chorych leczonych glikokortykosteroidami dożylnymi – czy jest to między innymi uzasadnione z punktu widzenia ekonomicznego w kontekście analizy efektywności kosztowej.

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

Mam zatem zaszczyt wystąpić do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Warszawie o dopuszczenie lekarz Joanny Rymuza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

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