



Pomorski Uniwersytet Medyczny
Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Prof. dr hab. n. med. Leszek Domański

Al. Powstańców Wielkopolskich 72,
70-111 Szczecin

e-mail: domanle@pum.edu.pl
Tel./fax (91)466-11-96

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Jacka Zawieruchy zatytułowanej:

„Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych hemodializowanych”

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska składa się z cyklu czterech opublikowanych prac naukowych, wydanych w formie monografii, na którą składa się: jedna praca pogładowa zatytułowana: **„Współczesne poglądy na diagnostykę i leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc. Przegląd Lekarski, 2016: 73, 7, s. 498-504 MNiSW: 10 pkt.”** oraz trzy prace oryginalne **„Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych hemodializowanych - parykalcytol razem z cynakalcetem czy osobno? Przegląd Lekarski, 2016: 73, 4, s. 229-232 MNiSW: 10 pkt., Treatment of secondary hyperparathyroidism with paricalcitol with or without cinacalcet in hemodialysis patients. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej, 2017: 127, 12, s. 840-845, IF: 2,658, MNiSW: 30 pkt. Three therapeutic strategies: cinacalcet, paricalcitol or both in secondary hyperparathyroidism in hemodialysed patients during 1-year observational study - a comparison. Frontiers in Endocrinology, 2019, IF: 3,519.”** łączny IF prac w/w prac wynosi 6,177, i 50 pkt. MNiSW.

W każdej z tych prac Doktorant jest pierwszym autorem. Pozostali członkowie zespołu badawczego złożyli odpowiednie oświadczenia o charakterze ich udziału w publikacjach wraz z szacunkowym określeniem procentowego wkładu w wykonane badania. Na układ monografii oprócz załączonych publikacji składają się: wstęp, cele pracy, materiał i metodyka, wyniki, wnioski oraz krótkie podsumowanie. We wstępie Doktorant sprawnie i bardzo przystępnie wprowadza w zagadnienie wtórnej nadczynności przytarczyc koncentrując się na leczeniu i strategii terapeutycznego postępowania, by ostatecznie postawić cel swojej pracy jakim jest porównanie skuteczności leczenia trzech stosowanych najczęściej strategii terapeutycznych: leczenie cynakalcetem podawanym doustnie, parykalcytolem podawanym dożylnie, oraz leczenie ze stosowaniem obu preparatów (cynakalcetu i parykalcytolu) równocześnie. Następnie przedstawia metodykę i wyniki w prostej, przejrzystej formie opisowej i tabelarycznej niewątpliwie ułatwiając recenzentowi zapoznanie się z przeprowadzonymi badaniami. Ich charakter był nieinterwencyjny, obserwacyjny i retrospektywny i opierał się o codzienną praktykę kliniczną, co dodaje szczególnej wartości tej dysertacji.

W pierwszej pracy: „**Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych hemodializowanych - parykalcytol razem z cynakalcetem czy osobno?**” Doktorant dokonuje analizy skuteczności leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc parykalcytolem lub parykalcytolem i cynakalcetem u pacjentów hemodializowanych w czasie 3-miesięcznej obserwacji. Doktorant porównuje wyniki leczenia 36 pacjentów hemodializowanych w stacjach dializ Fresenius Nephrocare Polska sp. z o.o. U wszystkich pacjentów stosowano parykalcytol w postaci dożylniej (Paricalcitol Fresenius), podawany podczas zabiegu hemodializy. 11 pacjentów z analizowanej populacji otrzymywało dodatkowo cynakalcet. W odstępach miesięcznych wykonywano badania biochemiczne stężenia parathormonu, fosforu oraz wapnia. W czasie obserwacji u wszystkich pacjentów zbadano dwukrotnie stężenie fosfatazy alkalicznej. Podczas trzymiesięcznej obserwacji zanotowano znaczący spadek stężenia parathormonu w obu grupach pacjentów, zarówno leczonych parykalcytolem, jak i leczonych parykalcytolem i cynakalcetem. Aktywność fosfatazy alkalicznej uległa istotnemu zmniejszeniu w grupie pacjentów leczonych parykalcytolem. Autor wskazuje, że w grupie leczonej oboma preparatami zaobserwowano podobny trend, choć w tym wypadku różnica nie była istotna statystycznie, podobnie jak zmiana stężenia fosforu i wapnia.

W drugiej pracy: „**Treatment of secondary hyperparathyroidism with paricalcitol with or without cinacalcet in hemodialysis patients**” Doktorant dokonuje oceny korzyści stosowania kombinacji parykalcytolu z cynakalcetem w odróżnieniu od terapii samym parykalcytolem w czasie 6-cio miesięcznej obserwacji. Analizie poddano wyniki badań laboratoryjnych 64 hemodializowanych pacjentów, u których rozpoznano wtórną nadczynność przytarczyc. Wszyscy pacjenci otrzymywali parykalcytol w formie dożylniej. U 16 pacjentów stosowano terapię skojarzoną z cynakalcetem podawanym doustnie. Ustalanie dawki oraz sposób podania odbywały się zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego obu preparatów. Czas obserwacji wynosił 24 tygodnie. W obu grupach odnotowano również istotny spadek stężenia parathormonu. W przypadku 29 pacjentów (45%) uzyskano rekomendowane przez KGIDO stężenie iPTH (<300pg/ml) w ciągu 24 tygodniowego okresu obserwacji. Autor podkreśla, że u wszystkich pacjentów obserwowano wzrost stężenia wapnia, choć tylko u jednego odnotowano hiperkalcemię (Ca>17 mg/dl). W czasie obserwacji znacząco też uległo wzrostowi stężenie fosforu.

Celem trzeciego, wielośrodkowego, retrospektywnego badania: „**Three therapeutic strategies: cinacalcet, paricalcitol or both in secondary hyperparathyroidism in hemodialysed patients during 1-year observational study - a comparison**” była ocena trzech najczęściej stosowanych strategii terapeutycznych leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc – leczenia syntetycznym analogiem witaminy D – parykalcytolem (Paricalcitol Fresenius/Fresenius Medical Care Nephrologica) stosowanie

kalcymimetyku – cynakalcetu (Mimpara/Amgen) lub podawanie obu wymienionych wyżej preparatów jednocześnie w ciągu 12 miesięcy obserwacji. Badaniem objęto 131 pacjentów leczonych hemodializami, którzy spełniali kryteria włączenia do programów lekowych „**Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych hemodializowanych**” oraz „**Leczenie parykalcytolem wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych hemodializowanych**”. Grupa leczona parykalcytolem liczyła 60 pacjentów o średnim wieku 66 lat. Do grupy leczonej cynakalcetem włączono 50 pacjentów (średnia wieku – 60 lat). Trzecią grupę, liczącą 21 pacjentów stanowili chorzy leczeni obu preparatami (parykalcytolem i cynakalcetem) jednocześnie. Doktorant poddał analizie stężenie parathormonu, stężenie wapnia, stężenie fosforu oraz aktywność fosfatazy alkalicznej. Pomiarów parametrów biochemicznych prowadzono zgodnie z zapisami wyżej wymienionych programów lekowych oraz zapisami dotyczącymi warunków udzielania świadczeń w zakresie hemodializoterapii. We wszystkich grupach pacjentów odnotowano istotne zmniejszenie stężenia parathormonu. Najpoważniejsze zmiany obserwowane były w czasie pierwszych trzech miesięcy od rozpoczęcia obserwacji. W kolejnym okresie stężenie parathormonu stabilizowało się i pozostawało na zbliżonym poziomie do końca obserwacji. Stosowana dawka parykalcytolu była zmniejszana odpowiednio do stężenia parathormonu, co pozwalało na zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, szczególnie hiperkalcemii. Doktorant analizując uzyskane wyniki stwierdza, że najlepszą kontrolę stężenia parathormonu uzyskano w grupie leczonej parykalcytolem. Różnice między grupą leczoną cynakalcetem (CIN) i grupą leczoną parykalcytolem (PAR) były statystycznie istotne na korzyść grupy leczonej parykalcytolem. We wszystkich badanych grupach autor stwierdził zmiany stężenia fosforu i wapnia bez wystąpienia istotnych skrajnych odchyień. W ocenie recenzenta szczególną wartość praktyczną nabiera dokonana przez Doktoranta obserwacja, że skuteczność leczenia w grupie leczonej parykalcytolem i cynakalcetem łącznie była zbliżona do terapii samym parykalcytolem. W badanej grupie nie stwierdzono znaczących różnic w stężeniu iPTH w grupie leczonej parykalcytolem i cynakalcetem w porównaniu do grupy leczonej parykalcytolem. Wydaje się więc zatem, że stosowanie łączne parykalcytolu i cynakalcetu nie poprawia wyników leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc. Doktorant podkreśla, że decydując się na takie rozwiązanie należy uważnie rozważyć korzyści wynikające z takiego postępowania. Sugeruje, że łączenie obu preparatów może mieć korzystny wpływ jedynie w przypadku wystąpienia poważnej hiperkalcemii.

W podsumowaniu Doktorant zawiera najważniejsze przesłanie wynikające z jego pracy badawczej, stwierdzając, że finansowane leczenie w ramach programów lekowych terapii wtórnej nadczynności przytarczyc kalcymimetykami czy syntetycznymi analogami aktywnej witaminy D pozwala na dobrą kontrolę stężenia parathormonu u hemodializowanych pacjentów ze współistniejącą

Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych hemodializowanych - recenzja

wtórną nadczynnością przytarczyc. Zarówno doustny cynakalcet jak i dożylny parykalcytol są preparatami, które powodują szybkie zmniejszenie stężenia iPTH, przy akceptowalnych zmianach stężenia wapnia i fosforu. Połączenie dwóch preparatów i podawanie ich łącznie nie poprawia analizowanych parametrów biochemicznych w porównaniu z grupami leczonymi pojedynczymi lekami. Doktorant słusznie podkreśla, że decydując się na takie rozwiązanie należy uważnie rozważyć czy korzyści mogące wyniknąć z takiego postępowania uzasadniają stosunkowo wysokie koszty leczenia.

Podsumowując uważam rozprawę doktorską mgr Jacka Zawieruchy za dokonanie bardzo wartościowe, wymagające wyróżnienia nie tylko za istotne walory poznawcze wykonanych badań, ale również charakter ich przedstawienia. Autor wykazał się umiejętnością prowadzenia oryginalnych badań klinicznych i wniósł nowe dane do wiedzy na temat leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych hemodializowanych. Uczynił to w niezmiernie dobrym stylu, publikując swoje badania w recenzowanych i indeksowanych czasopismach, jednocześnie poddając je recenzjom zewnętrznym. Przypomnę, że łączny IF prac stanowiących dysertację wynosi 6,177, i 50 pkt. MNiSW, co budzi nadzieję na dalszy szybki rozwój naukowy Doktoranta.

Mam więc ogromny zaszczyt wnieść do Wysokiej Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie mgr Jacka Zawieruchy do dalszych etapów przewodu doktorskiego i wyróżnienie dysertacji suma cum laude .

