

Recenzja pracy
Mariusz Broncel

Łódź 28.09.2022

Prof. dr hab.med. Marlena Broncel
Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej,
Uniwersytet Medyczny
ul. Kniaziewiczza 1/5, 91-347 Łódź
Tel/fax 42 251 60 03, tel. 607698372
e-mail:marlena.broncel@umed.lodz.pl

OCENA
rozprawy doktorskiej lekarza Mateusza Kusiaka
z tytułu:

„Terapia monitorowana podczas leczenia doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi niebędącymi antagonistami witaminy K (DOAC) u pacjentów o masie ciała powyżej 100 kilogramów oraz poniżej 50 kilogramów”

promotor- prof. dr hab.med. Grzegorz Grzešek

Ograniczeniem do stosowania doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (DOAC) są przede wszystkim niskie wartości klirensu kreatyniny i brak bezpośredniej kontroli skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii. Ta ostatnia kwestia staje się szczególnie istotna w takich sytuacjach klinicznych jak leczenie trombolityczne u pacjenta z udarem niedokrwiennym, pilne operacje chirurgiczne, wykonanie planowej kardiowersji z powodu migotania przedsionków (AF). Niskie stężenie leku w surowicy zwiększa ryzyko powikłań zatorowych, zaś stężenie zbyt wysokie może doprowadzić do poważnych krwawień zagrażających życiu. Krótki okres półtrwania DOAC, niekumulowanie się w organizmie sprawia, że skuteczność terapii jest przede wszystkim uzależniona od ścisłego przestrzegania zaleceń lekarskich. Z punktu widzenia farmakologa klinicznego o skuteczności tej terapii może również decydować masa ciała chorego. Doktorant przytacza analizę dużych badań randomizowanych wskazując, że w badaniu RE-LY w kwalifikacji chorych do leczenia dabigatranem punktem odcięcia była masa ciała <50 kg i >100 kg. W badaniu ROCKET-AF z zastosowaniem rywaroksabanu kryterium wykluczenia była masa ciała <50kg i >110 kg oraz BMI >35kg/m², w badaniu zaś ARISTOTLE z apiksabanem masa ciała <60 kg i >120 kg oraz BMI>40 kg/m².

Mając powyższe na względzie uważam w pełni zasadne podjęcie przez Doktoranta takiego tematu. Recenzowana rozprawa doktorska dobrze wpisuje się w aktualny nurt badawczy, stanowiąc jednocześnie istotny wkład w rozwój badań nad optymalizacją leczenia

przeciwkrzepliwego za pomocą DOAC. Podjęta przez Doktoranta problematyka jest aktualna a ujęcie tematu interesujące.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska ma układ typowy dla tego rodzaju prac naukowych. Maszynopis liczy 67 stron, składa się ze spisu treści, wstępu, celów pracy, materiału i zastosowanych metod badawczych, dyskusji, wniosków, streszczenia w języku polskim i angielskim, spisu tabel, rycin, wykazu skrótów i zgody komisji bioetyki.

W pracy zamieszczono 15 tabel i 38 rycin stanowiących uzupełnienie opisu wyników i dokonanych analiz statystycznych. Układ tekstu w rozprawie jest przejrzysty, a podział na podrozdziały ułatwia czytelnikowi zapoznanie się z poszczególnymi fragmentami rozprawy.

We wstępie, który obejmuje 16 stron rozprawy Autor przedstawia główne wskazania i przeciwwskazania do terapii przeciwkrzepliwej, charakterystykę DOAC z uwzględnieniem ich właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych. Doktorant opisuje również metody monitorowania terapii DOAC za pośrednictwem parametrów krzepnięcia i pomiarów stężeń leku we krwi, wskazując na ich zalety i wady.

W dalszej części rozprawy Doktorant formułuje główny cel pracy, czyli ocenę farmakokinetyczną skuteczności leczenia za pomocą DOAC oraz trzy cele szczegółowe zawierające analizę stężeń DOAC u osób otyłych i z niską masą ciała, korelację pomiędzy stężeniem leków a masą ciała, wiekiem, klirensiem przesączania kłębuszkowego oraz ocenę stosowanej terapii monitorowanej w kontekście możliwości zarządzania ryzykiem powikłań krwotocznych i zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Uważam, że sformułowane cele pracy są zasadne i wskazują jaki będzie kierunek dalszych badań. Zostały one prawidłowo ujęte, są możliwe do zrealizowania i świadczą o umiejętności planowania badań naukowych przez Doktoranta.

W rozdziale „Materiał i metodyka” Autor przedstawia charakterystykę chorych zakwalifikowanych do badania oraz metody oceny stężeń DOAC w surowicy. Niezmiernie ważny jest szczegółowy opis metod i czynników, które mogą wpływać na ostateczne wyniki. Testy do analizy statystycznej zostały dobrane prawidłowo i umożliwiły realizację postawionych sobie celów.

Rozdział „Wyniki” zawiera opis rezultatów przeprowadzonych badań. Złożony jest głównie z rycin i tabel z załączonym krótkim komentarzem, który umożliwia pełne ich zrozumienie. Doktorant wykazał, że stężenia DOAC we krwi u pacjentów z ekstremalnie wysoką lub niską masą ciała mieszczą się w przedziale stężeń uznanych za terapeutyczne. Nie zaobserwował liniowej zależności między masą ciała a stężeniem DOAC we krwi. Okazało

się, że im mniejszy wskaźnik GFR tym stężenie leku wyższe. Pozostałe korelacje, np. z masą ciała, wiekiem nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Trochę niedosytu wzbudza materiał badawczy: mała liczebnie grupa włączonych chorych (38), niski odsetek kobiet, zaledwie 5 osób przyjmujących rywaroksaban.

Przeprowadzona przez Doktoranta dyskusja choć krótka, jest bardzo spójna i dobrze przeprowadzona. Kandydat bardzo dobrze wiąże swoje obserwacje z obowiązującym w tym zakresie piśmiennictwem. Wykazuje świetną orientację w badanych zagadnieniach. Warto podkreślić, że Autor wymienia ograniczenia, tłumaczy przyczyny tak małej liczby chorych zakwalifikowanych do badania.

Z badań Doktorant wyciąga 5 wniosków, które w pełni odpowiadają na postawione cele pracy. Cytowanie 49 pozycji piśmiennictwa jest prawidłowe, a sam spis przygotowany zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami.

Po wnikliwej analizie pracy pragnę przedstawić kilka uwag stanowiących pole do dyskusji lub o charakterze korektorskim:

1. Praca nie zawiera założeń ani jasno sformułowanych hipotez badawczych

2. Wstęp:

- a) Doktorant pominął we wskazaniach do leczenia przeciwwkrzepliwego trombofilie – str.8.
- b) Rozdział 1.2 W podrozdziale o heparynach Doktorant opisał tylko heparynę niefrakcjonowaną, nie uwzględniając heparyn drobnocząsteczkowych- str.9
- c) Jeżeli efekt przeciwwkrzepliwy rywaroksabanu mija po upływie 9-12h , jak można wytłumaczyć fakt stosowania tego lek raz dziennie?- str.10
- d) Brak odnośnika w tekście do ryciny 1 (str.8) oraz rycina 2 (str.12) stanowi powtórzenie ryciny 1, różnica polega na tym, że jest ona w języku angielskim i dodatkowo przedstawia leki przeciwplatekcyjne, które nie są tematem tej dysertacji
- e) Uważam stwierdzenie, że dostępność biologiczna rywaroksabanu nie zmienia się po przyjęciu leku z posiłkiem za kontrowersyjne. Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL posiłek ma istotny wpływ na proces wchłaniania rywaroksabanu w dawce 15mg i 20mg.
- f) W pracy oznaczono eGFR wg wzoru MDRD, czy nie należałoby, szczególnie u chorych z niską i dużą masą ciała posługiwać się GFR wyliczonym ze wzoru Cocrofta- Gaulta?

- g) Określenie „silne przeciwwskazania” nie jest określeniem medycznym i proponuję zamienić na przeciwwskazania bezwzględne- str.14.
- h) Rycina 4- zamiast koncentracji lepiej byłoby umieścić słowo stężenie
- i) We wstępie nie odnalazłam żadnej informacji o wpływie niskiej masy ciała na stężenie leku, nie został także poruszony problem zespołu kruchości.

3. Materiał i Metody

- a) Brak jasno sprecyzowanych kryteriów włączenia i wyłączenia z badania.
- b) Warto w charakterystyce populacji przedstawić u ilu pacjentów masa ciała była powyżej 110kg, a u ilu poniżej 50 kg.

4. Dyskusja

W dyskusji Doktorant na stronie 53 pisze, „że u kilku pacjentów u których stężenia były nieprawidłowe zmieniono je na inny DOAC lub antagonistę witaminy K“. Niestety nie podaje żadnych więcej szczegółów. W związku z tym nasuwa się pytanie jakie było postępowanie terapeutyczne u 3 chorych u których wykazano stężenie DOAC za wysokie i jakie u pacjentki ze stężeniem niskim?

Większość powyższych uwag stanowi jedynie propozycję poprawek i korekty oraz materiał do przemyśleń przed ewentualnym oddaniem pracy do druku w czasopiśmie medycznym i nie rzutuje na globalną pozytywną ocenę pracy.

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska pomimo uwag przedstawionych powyżej świadczy o dużej wiedzy Doktoranta, który swobodnie porusza się w temacie, umiejętnie go analizuje i adekwatnie przedstawia zaprezentowane dane.

Podsumowując dysertację doktorską oceniam pozytywnie. Realizacja założonych celów badawczych, poprawnie dobrane i zastosowane analizy statystyczne wskazują, że Doktorant jest osobą umiejącą zaplanować i rzetelnie przeprowadzić badania naukowe, omówić krytycznie wyniki i wyciągnąć wnioski.

W konkluzji stwierdzam, że przysłana mi do oceny dysertacja pt: „Terapia monitorowana podczas leczenia doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi niebędącymi antagonistami witaminy K (DOAC) u pacjentów o masie ciała powyżej 100 kilogramów oraz poniżej 50 kilogramów” została przeprowadzona prawidłowo i odpowiada wszelkim wymogom stawianym pracom doktorskim, spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1, ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (tj. Dz.U. z 2003 Nr 65, poz. 595 z późn. zm.).

Mam zatem zaszczyt i niewątpliwą przyjemność prosić Wysoką Radę Wydziału Lekarskiego CM w Bydgoszczy o dopuszczenie lekarza Mateusza Kusiaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab.med. Marlena Broncel



prof. dr hab. n. med. Marlena Broncel
specjalista chorób wewnętrznych
i farmakologii klinicznej
5767452

