

Ocena
rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lek. Mateusza Kusiaka

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”

Zastosowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (*non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*), określanych również nazwą bezpośrednich doustnych antykoagulantów (*direct oral anticoagulants*), należy uznać za prawdziwy przełom w leczeniu przeciwkrzepliwym. Najczęściej zastosowanie znajdują: inhibitor trombiny - dabigatran oraz inhibitory aktywnego czynnika X - rywaroksaban i apiksaban. W porównaniu z antagonistami witaminy K działanie tych leków ujawnia się wcześniej, ich okres półtrwania jest krótszy, jak również charakteryzują się one mniejszym ryzykiem występowania interakcji lekowych. Do niewątpliwych zalet bezpośrednich doustnych inhibitorów krzepnięcia należą: doustny sposób podawania oraz stała i niewymagająca kontroli laboratoryjnej dawka leku. Stąd coraz częściej zastępują one kłopotliwą w dawkowaniu i monitorowaniu grupę antagonistów witaminy K. Doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K znajdują obecnie wykorzystanie w zapobieganiu powikłaniom zakrzepowo-zatorowym w migotaniu przedsionków oraz w leczeniu i wtórnej profilaktyce żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych. Wyniki dużych randomizowanych badań klinicznych dowodzą, iż stanowią one bezpieczną, skuteczną i wygodną alternatywę dla pochodnych kumaryny. Poszczególne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K różnią się od siebie wydalaniem przez nerki i z kałem, metabolizmem wątrobowym oraz interakcjami z innymi lekami i z pokarmem. Te różnice w farmakokinetyce poszczególnych leków mają znaczenie praktyczne przy planowaniu terapii u osób z obecnością schorzeń współistniejących oraz w przypadku pacjentów stosujących inne leki.

Zwiększona masa ciała predysponuje do występowania migotania przedsionków oraz żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych. Niektóre badania wskazują ponadto, iż ryzyko obu tych schorzeń jest większe u pacjentów z nieprawidłowo niską masą ciała. Stąd osoby z

otyłością, nadwagą i niedowagą stanowią ważną grupę pacjentów do leczenia przeciwkrzepliwego. Niska lub wysoka masa ciała nie stanowią przeciwwskazania do stosowania doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K, chociaż mogą wykazywać wpływ na skuteczność oraz bezpieczeństwo takiego postępowania. Niestety w wielośrodkowych badaniach klinicznych oceniających skuteczność doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K nie uczestniczyły najczęściej osoby z masą ciała poniżej 50 kg oraz powyżej 100 kg (dabigatran) lub 120 kg (rywaroksaban i apiksaban), co utrudnia ocenę ich skuteczności w tych grupach pacjentów. Tak więc kierunek badań lek. Mateusza Kusiaka uważam za trafny i cenny, gdyż dotyczący niezmiernie istotnego i zasługującego na pełne wyjaśnienie problemu naukowego. Projekt zrealizowany został w wiodącej jednostce Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, zaś Promotor pracy - prof. dr hab. n. med. Grzegorz Grzešek jest uznanym autorytetem naukowym z zakresu farmakologii klinicznej, kardiologii oraz chorób wewnętrznych w kraju i za granicą.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska liczy w całości 67 stron, obejmując poza tekstem głównym: 15 tabel oraz 38 rycin (powiązanych tematycznie z pracą), wykaz stosowanych skrótów, spis tabel i rycin, streszczenie w języku polskim i angielskim, jak również załącznik, będący skanem zgody Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badań. Bibliografia obejmuje 49 poprawnie dobranych pozycji piśmiennictwa. Rozprawa ma układ typowy i bardzo przejrzysty.

W zajmującym 15 stron *Wstępie* można wyróżnić sześć głównych części. W pierwszej części Doktorant przedstawia dostępne opcje leczenia przeciwkrzepliwego. W drugiej Autor omawia biodostępność i metabolizm doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K. Trzecia część poświęcona jest wskazaniom i przeciwwskazaniom do stosowania tych leków. W czwartej części *Wstępu* Autor przedstawia farmakodynamikę i farmakokinetykę leków u osób z nieprawidłową masą ciała; w części piątej skupia się na zasadach terapii monitorowanej, ze szczególnym uwzględnieniem doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K; zaś w ostatniej części przedstawia wyniki uprzednio przeprowadzonych wielośrodkowych, randomizowanych badań klinicznych poświęconych ocenie efektywności i bezpieczeństwa omawianej grupy leków. Cały rozdział został napisany bardzo przejrzysto i zwięźle, umożliwiając odniesienie w

dalszej części pracy wyników analizy własnej do współczesnego stanu wiedzy oraz na ich krytyczną dyskusję.

Układ *Wstępu* płynnie prowadzi czytelnika do kolejnego rozdziału, uzasadniając przy tym zasadność wyboru tematyki badawczej. W rozdziale *Cel pracy* Doktorant w sposób jasny przedstawia cel główny oraz trzy cele szczegółowe pracy. Wszystkie cele mają charakter nowatorski i są bardzo istotne z klinicznego punktu widzenia, co dowodzi zasadności przeprowadzenia badań.

Rozdział *Materiał i Metody*, liczący trzy strony, opisuje zastosowane w pracy narzędzia badawcze. Autor zastosował właściwą selekcję pacjentów, zaś liczebność grupy badanej nie wzbudza żadnych zastrzeżeń. Wybrana przez Doktoranta metodyka badań jest odpowiednia do uzyskania odpowiedzi na postawione cele pracy. Zastosowane w pracy testy statystyczne są poprawne.

Rozdział *Wyniki*, z uwzględnieniem danych zawartych w tabelach i wykresach, zajmuje 26 stron. Uzyskane wyniki zostały przedstawione w logicznej kolejności w sposób jasny i zrozumiały. Tabele i ryciny zostały umieszczone w pobliżu informacji tekstowych, do których się odnoszą, przy czym Doktorant słusznie unika powielania w nich tych samych informacji co w tekście. Taka konstrukcja rozdziału stanowi znacznie ułatwienie w trakcie czytania rozprawy.

W liczącym trzy strony rozdziale *Dyskusja* Doktorant trafnie interpretuje uzyskane przez siebie wyniki. Struktura tego rozdziału dowodzi umiejętności obiektywnej i krytycznej oceny uzyskanych wyników w odniesieniu do poprawnie dobranego i aktualnego piśmiennictwa. Zwraca uwagę dobra orientacja Doktoranta w zakresie zagadnień stanowiących tematykę pracy. Autor unika spekulacji, a uzyskane wyniki upoważniają go do wysunięcia własnych koncepcji.

Na koniec Autor formułuje pięć jednoznacznie sformułowanych wniosków, stanowiących odpowiedź na postawione cele pracy. Mają one w większości charakter nowatorski, co czyni pracę jeszcze ciekawszą i wartościową. W moim odczuciu najcenniejsze są wnioski: pierwszy i trzeci. W myśl wniosku pierwszego u osób z ekstremalnie wysoką lub niską masą ciała stężenia ocenianych leków mieszczą się najczęściej w przedziale stężeń terapeutycznych. Natomiast we wniosku trzecim autor zwraca uwagę na brak liniowej zależności pomiędzy masą ciała a stężeniami tych leków we krwi.

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską lek. Mateusza Kusiaka, nie mam wątpliwości, iż stanowi ona oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Dowodzi dużej samodzielności i sprawności Autora w prowadzeniu badań, umiejętności wnikliwej interpretacji uzyskanych wyników oraz zdolności prawidłowego rozwiązania postawionego celu pracy. Zaletami rozprawy są również jej logika i spójność, właściwy dobór metod badawczych, jak również odpowiedni dobór piśmiennictwa. Praca jest poprawnie przygotowana pod względem językowym i stylistycznym, chociaż dopatrzyłem się w niej nielicznych błędów językowych i typograficznych. Uzyskane wyniki i wysunięte z nich wnioski pozwalają na lepsze poznanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K w grupach pacjentów z ekstremalnie niską lub wysoką masą ciała. Biorąc pod uwagę wzrastającą populację osób otrzymujących te leki, uzyskane wyniki mają istotne implikacje kliniczne. Stąd jestem przekonany, iż po przetłumaczeniu na język angielski, praca ma bardzo dużą szansę na publikację w uznanym czasopiśmie medycznym o wysokiej wartości współczynnika oddziaływania *Impact Factor*.

Z obowiązku recenzenta chciałbym zwrócić uwagę na dwie kwestie do rozważenia i ewentualnego uwzględnienia przez Doktoranta w trakcie przygotowywania pracy do druku.

1. Z uwagi na charakterystykę badanej grupy pacjentów należy założyć, iż farmakoterapia u uczestników badania nie ograniczała się do stosowania doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K. Z punktu widzenia potencjalnych interakcji lekowych zasadnym byłoby więc dodanie tabeli przedstawiającej liczbę i/lub odsetek pacjentów leczonych najważniejszymi grupami leków stosowanych w kardiologii lub podanie takich informacji w inny sposób (oczywiście jeżeli Autor dysponuje odpowiednimi danymi).
2. Prawie każdy, nawet doskonale przygotowany, projekt badawczy nie jest wolny od pewnych ograniczeń. Stąd cennym uzupełnieniem pracy byłoby krótkie przedstawienie ograniczeń zastosowanego protokołu badań.

Powyższe sugestie - co chciałbym wyraźnie podkreślić - mają jednak charakter subiektywny i w żadnym stopniu nie umniejszają wysokiej wartości merytorycznej przedstawionej mi do recenzji rozprawy doktorskiej.

Biorąc pod uwagę całość rozprawy doktorskiej lek. Mateusza Kusiaka stwierdzam, iż w pełni odpowiada ona warunkom stawianym rozprawom na stopień doktora, określonym w

ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce [tekst jedn.: Dz. U. z 2022 r., poz. 574 z późn. zm.]. Stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Doktorant wykazał się wiedzą teoretyczną w dyscyplinie oraz posiada umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. W tym przekonaniu mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu wniosek o dopuszczenie lek. Mateusza Kusiaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, wobec wysokiej wartości merytorycznej ocenianej pracy w przypadku spełnienia innych wymagań wnioskuję o jej wyróżnienie.

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Klinika Chorób Wewnętrznych
Farmakologii Klinicznej
Katedry Farmakologii
40-752 Katowice, Medyków 18

PROFESOR NADZWYCZAJNY
Kliniki Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej
Katedry Farmakologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
prof. dr hab. n. med. Robert Krysiak

Robert Kusiak

