



WARSZAWSKI
UNIwersytet
MEDYCZNY

Recenzja rozprawy doktorskiej
prof. dr hab. Małgorzata Pawłowska
Wydział Lekarski
ds. Nauki

Katedra i Zakład Farmakologii
Doświadczalnej i Klinicznej

Warszawa, 26 września 2022

Recenzja rozprawy doktorskiej 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.”

Promotor: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Grzešk
Wydział Lekarski Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika
w Toruniu

Leczenie przeciwkrzepliwe na przestrzeni ostatnich niespełna 15 lat zmieniło się w sposób diametralny. W miejsce antagonistów witaminy K pojawiły się doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K (NOAC), inaczej bezpośrednie leki przeciwzakrzepowe (DOAC), które stopniowo, praktycznie w wielu sytuacjach klinicznych, wyparły te pierwsze. Wydawało się, że NOAC ostatecznie rozwiążą problemy związane z dawkowaniem antagonistów witaminy K, ich niestabilnym stężeniem, licznymi interakcjami nie tylko z innymi lekami, ale także z pokarmem, a w związku z tym koniecznością monitorowania parametrów krzepnięcia. Okazało się jednak, że w miejsce dawnych wyzwań pojawiły się nowe. Wśród nich nadal aktualnym jest dawkowanie NOAC u pacjentów o, eufemistycznie pisząc, „niestandardowych” masach ciała. Autor rozprawy podjął temat terapii monitorowanej stężeniami leków podczas leczenia NOAC u pacjentów o masie ciała powyżej 100 kg oraz poniżej 50 kilogramów. Biorąc pod uwagę zastraszające tempo szerzenia się epidemii otyłości analizy przeprowadzone przez Doktoranta są niezwykle istotne, a co ważniejsze mają walor praktyczny. W trakcie badań klinicznych, które stały się podstawą do rejestracji NOAC praktycznie nie brano pod uwagę wpływu masy ciała na skuteczność leczenia przeciwkrzepliwego oraz ewentualne ryzyko działań niepożądanych.

W praktyce klinicznej stanowi to coraz większe wyzwanie i rzeczywisty problem terapeutyczny. W związku z powyższym wybór tematu badawczego przez Doktoranta uważam za wartościowy, stanowiący cenne uzupełnienie dotychczasowej wiedzy na temat leków przeciwkrzepliwych i ich stosowania w wybranych populacjach pacjentów. Należy także podkreślić, że praca ma walor praktyczny i mam nadzieję, że będzie kontynuowana w celu przeprowadzenia badań w większej grupie chorych, co znacznie wpłynęłoby na wiarygodność uzyskanych wyników.

Rozprawa będąca podstawą do ubiegania się przez lek. Mateusza Kusiaka o uzyskanie stopnia dr n. med. i n. o zdr. ma typowy układ i liczy 69 stron. Składa się z następujących części: spis treści, wykaz stosowanych skrótów, wstęp, cel pracy, materiał i metodyka, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenia, piśmiennictwo i załączniki, a wśród nich spis tabel, spis rycin i zgoda komisji bioetycznej.

Tytuł rozprawy doktorskiej jest adekwatny do jej tematyki i przeprowadzonych badań. Wstęp stanowi zwięzłe wprowadzenie czytelnika w zagadnienia związane z układem krzepnięcia, lekami przeciwkrzepliwymi, ze szczególnym uwzględnieniem NOAC. Nieuzasadnione wydaje się krótkie opisanie kaskady krzepnięcia po wprowadzeniu dotyczącym leków przeciwkrzepliwych, a dopiero potem szczegółowe omówienie poszczególnych ich przedstawicieli. Naturalnym byłoby, moim zdaniem, najpierw przedstawienie kaskady krzepnięcia, a następnie leków ze wskazaniem miejsc ich działania. We wstępie brakuje także szerszej informacji dotyczącej dawkowania NOAC w odniesieniu do masy ciała. Niezwykle istotny dla całej pracy jest krótki rozdział *Wcześniejsze wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność DOAC*, który moim zdaniem powinien być uzupełniony o krótki komentarz Autora uzasadniający wybór tematu rozprawy doktorskiej. Znacznie poprawiłoby to odbiór całości przez czytelnika i wzmocniło jakość prezentowanej pracy.

Rozdział *Cele* zawiera zarys podstaw do prowadzonych przez doktoranta badań. Proszę o wyjaśnienie, co kryje się za sformułowaniem „farmakokinetyczna skuteczność”, bo nie zostało to w pracy jasno określone, a moim zdaniem stanowi skrót myślowy i wymaga doprecyzowania. Pierwsze dwa cele pracy zostały jasno wskazane. Trzeci cel „Ocena stosowanej terapii monitorowanej w kontekście możliwości zarządzania ryzykiem powikłań krwotocznych i zdarzeń zakrzepowo-zatorowych” nie jest zrozumiały i stanowi mglisty zarys tego, co Doktorant potem przedstawia.

W rozdziale *Materiał i metody* znajduje się opis grupy badanej, opis metod służących do określania stężeń oraz ich zakresów referencyjnych dla poszczególnych leków

przeciwnie, będących przedmiotem prowadzonych przez Doktoranta badań oraz opis metod statystycznych wykorzystanych na potrzeby analizy otrzymanych wyników. W żadnej części tego rozdziału nie znalazłam jednak informacji dotyczącej podstaw do określenia liczebności grup uwzględnionych w projekcie. Czy została ona wcześniej określona za pomocą metod statystycznych czy została wybrana według jakiegoś innego klucza? Proszę Doktoranta o wyjaśnienie.

Doktorant w dalszej części posługuje się określeniem „ekstremalnie niska masa ciała”, ale trudno czytelnikowi stwierdzić do jakiego punktu referencyjnego się odnosi. Co prawda tytuł rozprawy naprowadza nas na trop, ale taka informacja powinna zostać przedstawiona w rozdziale poświęconym metodologii badania, tym bardziej, że w badaniu uczestniczyły zarówno kobiety, jak i mężczyźni, dla których uśrednione wartości masy ciała są różne. Mam wątpliwość dotyczącą tego w jakim stopniu określenie samej masy ciała jest optymalne dla realizacji celów przytoczonej pracy i czy lepszym parametrem nie byłoby określenia body mass index (BMI). Sądzę, że Doktorant rozwieje te wątpliwości podczas obrony swoich tez. W części *Wyniki* Doktorant szczegółowo zaprezentował uzyskane w trakcie badania rezultaty. W rozdziale *Charakterystyka badanej grupy* brakuje jednak danych, na które wskazuje tytuł, czyli poza liczbą wszystkich badanych chorych (która została wskazana), liczb z podziałem na płeć ze wskazaniem wieku czy masy ciała. Tabel zawierająca po części takie dane jest, ale w odniesieniu do poszczególnych leków. Być może w procesie edytorskim wskazane przez mnie informacje zostały omyłkowo pominięte.

Nie wiem z czego wynika decyzja Doktoranta dotycząca przedstawienia wyników tych samych badanych parametrów w tabeli 2, a następnie na Ryc. 8-11, bez krótkiego nawet komentarza. Czytelnik zauważa, że w tabeli pokazano średnie z odchyleniami standardowymi, medianę oraz wartości minimalne i maksymalne badanych parametrów, podczas gdy na rycinach są to: mediana, kwartyle i zakres, co sprawia, że część parametrów jest powtórzona w tabeli i na rycinach. Decyzja o takim przedstawieniu wyników wymaga jednak uzasadnienia. Podobnie, nie wiadomo dlaczego te same dane powtarzają się w tabeli 3 oraz na ryc. 12, choć tytuły tabeli i ryciny są inne. Prezentacja wyników w podrozdziale 3 (3.1., 3.2., 3.3., 3.4.), 4 (4.1., 4.2., 4.3., 4.4.), 5 (5.1., 5.2., 5.3., 5.4.) oraz 6 ogranicza się do tabel i rycin, a ich opis jest bardzo lakoniczny. Wydaje się, że mniejsza wstrzemięźliwość Doktoranta we wprowadzaniu czytelnika w rezultaty badań będących podstawą do ubiegania się o stopień dr. n. med. i n. o zdr. ułatwiłaby podążanie za tokiem myślenia i analiz prowadzonych przez Autora opracowania.

Wnioski są w większości podsumowaniem wyników i wymagają przeredagowania tak, aby miały charakter wniosków. Mogłyby one stanowić cenne wskazówki dla lekarzy dotyczące tego czy oznaczanie stężeń NOAC jest przydatne u chorych z mniejszą lub większą niż średnia masą ciała i czy powinno się takie oznaczenia wykonywać rutynowo czy tylko w sytuacji wyjątkowych, a jeśli tak to jakich.

Streszczenie zostało napisane interesująco i zachęca czytelnika do zapoznania się z całością opracowania. Żałuję, że znalazły się w nim jednak ogólnikowe stwierdzenia takie jak „większość pacjentów”, „kilku pacjentów”, „stężenia za wysokie”. Podobnie jak w tekście brakuje to jednoznacznego wskazania jaką masę ciała uznano za „niską”, a jaką za „wysoką”.

Piśmiennictwo zawiera 49 adekwatnych tematycznie pozycji, jednak przed przygotowaniem publikacji do druku wymaga uporządkowania i ujednolicenia formatu ich cytowania. Nie wiem dlaczego Doktorant powołuje się na *Interne Szczeklika* z 2017 r. skoro jest to podręcznik corocznie uaktualniany i dostępne jest jego wydanie co najmniej z 2021 r.

W całym opracowaniu pojawiły się niezręczności i pomyłki językowe oraz błędy interpunkcyjne i edytorskie. Doktorant nie ujednolicił nazewnictwa leków i zamiennie w nazwach stosuje -x i -ks, np. rywaroksaban, apiksaban (str. 9), endoksaban (str. 10), a jednocześnie betrixaban (str.10). W pracy występuje niespójność stosowanych określeń. W jednym miejscu NOAC to *nowe doustne leki przeciwzakrzepowe* – str. 15, w innym to *nowe doustne koagulanty* (?) – str. 16. Zdaję sobie sprawę, że w piśmiennictwie stosowane są różne określenia dla tej grupy leków, co wybrzmiało w rozdziale o nieco mylnie brzmiącym tytule *Rola bezpośrednich doustnych antykoagulantów (DOAC) we współczesnej praktyce klinicznej*, jednak przedstawiając na stronie 15 różne jej nazwy, tym bardziej Doktorant powinien je uporządkować i jednoznacznie wskazać te, które będzie konsekwentnie choć zamiennie stosować. Moim zdaniem wystarczyłoby dodać podrozdział o wskazaniach dla DOAC, przed podrozdziałami zawierającymi przeciwwskazania, a tekst rozdziału 4 opatrzyć nieco innym tytułem (Np. *Nazewnictwo bezpośrednich doustnych antykoagulantów DOAC*). Proszę Doktoranta o informację dlaczego wybrał jako dominującą w całym opracowaniu nazwę *bezpośrednie leki przeciwzakrzepowe* skoro w cytowanym przez niego podręczniku jakim jest *Interna Szczeklika*, także w wytycznych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego promowaną nazwą są *leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K (NOAK)*. Odnosząc się do terapii monitorowanej sugerowałabym rozwinięcie tej nazwy do *terapii monitorowanej stężeniem leku*, bo o takie monitorowanie chodzi, a można je prowadzić w różny sposób. Sugerowałabym także używanie określenia „masa ciała”, np. Ryc. 9 (str. 28)

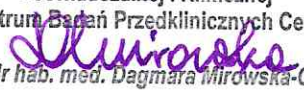
zamiast „waga”, jak np. w tabeli 2 (str.26). Nie można mierzyć stężenia leku „przed tabletką” jak napisał Doktorant na str. 30, a jedynie przed „podaniem tabletki”.

Na zakończenie warto wskazać mocne i słabe stron badania, co nie zostało uczynione w ramach przygotowanego opracowania.

Większość powyższych uwag nie dotyczy *stricto* aspektu naukowego rozprawy i nie wpływa na jej merytoryczną ocenę, a zostają wskazane jedynie z obowiązku recenzenta. Mam nadzieję, że zostaną one wykorzystane przez Doktoranta w przygotowaniu publikacji naukowej i pozwolą mu na ustrzeżenie się przed powielaniem błędów i niezręczności. Należy podkreślić, że przeprowadzenie pracy umożliwiającej uzyskanie tak szczegółowych wyników wymagało od jej Autora szczególnego wysiłku, czasu oraz dyscypliny, o którą w warunkach szpitalnych i codziennej lekarskiej pracy nie jest łatwo. Za to należy Doktoranta docenić i w tym miejscu kieruję do niego słowa uznania.

Całość opracowania przygotowanego przez lek. Mateusza Kusiaka oceniam pozytywnie. Doktorant wykazał umiejętność zaplanowania, przeprowadzenia i opisania badania naukowego, a także przedyskutowania uzyskanych wyników z uwzględnieniem badań innych naukowców. Wątpliwości i sugestie zostały przedstawione w poczuciu obowiązku recenzenta i nie umniejszają w istotny sposób walorów naukowych i poznawczych rozprawy. Praca spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim określone przez Ustawę o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 r. z późniejszymi zmianami (Dz. U. nr 65, poz.595 z późn. zm.) oraz art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm.).

Wobec powyższego rekomenduję Radzie Dyscyplin Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu dopuszczenie lek. Mateusza Kusiaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Farmakologii
Doświadczalnej i Klinicznej
Centrum Badań Przedklinicznych CePT

Prof. dr hab. med. Dagmara Mirowska-Guzel

