



UNIWERSYTET
MEDYCZNY
W ŁODZI

**Zakład Farmakologii Klinicznej
I Katedra Chorób Wewnętrznych**

**Oddział Nefrologii, USK nr. 1 im N. Barlickiego
tel. 42 2919550, fax 42 2919551, e-mail: ilona.kuratowska@umed.lodz.pl**

Łódź, 21 lipca 2019

dr hab. n. med. prof. nadzw. Ilona Kuratowska

Zakład Farmakologii Klinicznej
I Katedra Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Recenzja rozprawy doktorskiej **lekarz** Anny Matyjek

*pt.: „Ocena zaburzeń krzepnięcia oraz aktywności anty-Xa enoksaparyny stosowanej
w profilaktyce przeciwzakrzepowej w ciężkim zespole nerczycowym”*

Badania wykonano w Klinice Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii
Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

Promotor: dr hab. n. med. Tomasz Rozmysłowicz, Senior Research Investigator, Department
of Pathology and Laboratory Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

Promotor pomocniczy: dr n. med. Aleksandra Rymarz, Klinika Chorób Wewnętrznych,
Nefrologii i Dializoterapii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska.

Powikłania zakrzepowo-zatorowe należą do jednych z najczęstszych i najgroźniejszych u chorych z zespołem nerczycowym (ZN). U ich podłoża leżą zaburzenia koagulologiczne spowodowane z jednej strony utratą z moczem jednych osoczowych czynników krzepnięcia, z drugiej nadmierną syntezą innych. O sugerowanym podłożu zwiększonej krzepliwości i upośledzonej fibrynolizy, ilustrując je również na przejrzystych rycinach, bardzo wnikliwie pisze Doktorantka we Wstępie, zwracając jednocześnie uwagę czytelnika na wiele dotąd nie wyjaśnionych mechanizmów ich powstawania. W związku z ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowych przede wszystkim żylnych, w tym zakrzepowym zapaleniem żył, zatorowością płucną, ale i zakrzepicą żył nerkowych, w przebiegu ciężkiego ZN, poza unikaniem unieruchomienia i nadmiernego szybkiego odwodnienia, u chorych ze stężeniem albumin < 25 g/l zaleca się stosowanie profilaktyki. W leczeniu krótkotrwałym podaje się heparyny drobnocząsteczkowe lub antagonistów witaminy K jeśli przewidujemy, że stan taki ma trwać dłużej. Brak jest danych, wynikających z dużych badań klinicznych, dotyczących bezpieczeństwa stosowania w tym wskazaniu nowych leków przeciwkrzepliwych. Powszechnie w praktyce nefrologicznej jest profilaktyczne stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej zwłaszcza na początku leczenia, kiedy chory trafia często masywnie obrzęknięty, z hipowolemią śródnaczyniową, wymaga znacznego odwodnienia, przeprowadzenia inwazyjnej diagnostyki w tym biopsji nerki. Heparyna drobnocząsteczkowa jest dobrą opcją terapeutyczną, ma krótki półokres trwania, nie wymaga monitorowania, można przeprowadzić bezpiecznie biopsję z pominięciem tylko jednej dawki w dniu badania. Jednak z jej stosowaniem u pacjentów z ZN wiążą się pewne zagrożenia związane przede wszystkim z oceną jej skuteczności, bowiem oznaczenie aktywności anty-Xa, które jest miarą adekwatności przeciwkrzepliwego działania tej grupy leków możliwe jest w zasadzie tylko w badaniach naukowych. Stąd podjęty przez lek Annę Matyjek, nieco zapomniany w badaniach naukowych w ostatnich latach, problem zaburzeń krzepnięcia, a przede wszystkim adekwatności stosowanej w ciężkim zespole nerczycowym antykoagulacji z klinicznego, praktycznego punktu widzenia jest niezwykle ważny.

Przedstawiona do oceny praca liczy 124 strony, zawierające 20 tabel i 21 rycin i ma układ typowy dla prac na stopień naukowy doktora. Jest przygotowana i wykonana wzorcowo, godna podkreślenia jest niezwykle staranna edycja rozprawy. Na początku Autorka zamieściła bardzo przejrzysty i ułatwiający poruszanie się po pracy Spis treści oraz wyjaśnienie stosowanych skrótów. Wyodrębnione rozdziały to Wstęp, Cele pracy, Materiał i metody, Wyniki, Dyskusja, Wnioski, Streszczenie w języku polskim i angielskim. Na końcu pracy umieszczono bardzo trafnie dobrane piśmiennictwo, choć aktualnych pozycji w podjętym przez

Doktorantkę światowym piśmiennictwie jest dość mało. Na końcu pracy umieszczony jest spis rycin i tabel.

We wstępie Doktorantka, jak już wspomniano, w sposób interesujący i wyczerpujący omawia zagadnienia leżące u podstawy powstawania, objawów i powikłań ZN, szczególnie zwracając uwagę czytelnika na problem przewodnienia chorego oraz podłoża predyspozycji do występowania komplikacji zakrzepowo-zatorowych. Wyjaśniając podwaliny swoich badań omawia wskazania do profilaktyki przeciwzakrzepowej w tej grupie chorych, farmakokinetykę najczęściej stosowanych preparatów heparyny drobnocząsteczkowej wskazując jednocześnie na pewną „uznaniowość” stosowanych powszechnie w klinice profilaktycznych dawek leku oraz braki w ocenie adekwatności stosowanej antykoagulacji zwłaszcza u chorych z ZN. Po bardzo dobrym omówieniu w/w zagadnień Doktorantka formułuje bardzo ciekawe dla klinicysty cele swojej pracy, które realizuje za pomocą rzeczowo przedstawionych w rozdziale Materiał i Metody narzędzi. Swoje badania lek. Anna Matyjek prowadzi wśród 40 chorych z ciężkim zespołem nerczycowym, wykluczając z grupy badanej chorych z obciążeniami, które mogłyby wpływać na stosowaną dawkę heparyny (otyłych, niedożywionych, kobiety w ciąży). U pacjentów tych w schemacie naprzemiennym stosuje standardową dawkę profilaktyczną enoksaparyny 40 mg/d lub dawkę 1mg/kg oszacowaną w oparciu o idealną masę ciała (IBM). Grupę kontrolną stanowi 40 bardzo dobrze dobranych względem płci, wieku, BMI i czynności nerek pacjentów bez ZN wymagających stosowania profilaktycznego heparyny z powodów chirurgicznych/internistycznych, a także osoby nie leczone przeciwzakrzepowo. Bardzo ułatwia czytelnikowi w orientacji w metodach badania przejrzyste ilustrująca zastosowany protokół alokacji pacjentów i oceny grup rycina 7. Chcąc ocenić wpływ przewodnienia towarzyszącego ZN na adekwatność antykoagulacji dokonano subiektywnej oceny klinicznej oraz obiektywnej przy użyciu bioimpedancji. W ocenie klinicznej podzielono chorych na trzy grupy w zależności od szacowanej wielkości przewodnienia. *Biorąc pod uwagę częste trudności w klinicznym szacowaniu przewodnienia, interesujące dla Recenzenta jest kto dokonał oceny klinicznej, czy Doktorantka sama, czy też niezależnie inny/inni klinicyści?* W celu oceny ciężkości ZN, towarzyszących zaburzeń lipidowych oraz oceny zaburzeń krzepliwości Lek Anna Matyjek wykonała szereg przemyślanych i bardzo adekwatnie dobranych badań laboratoryjnych. Na podkreślenie zasługuje również punkt czasowy w którym oceniana była aktywność anty-Xa heparyny cząsteczkowej –3-5 doba stosowania badanych dawek, gdy lek osiąga maksymalny efekt działania (w większości innych prac oceniano ten parametr, na co zwraca słusznie Doktorantka uwagę w dyskusji, w pierwszej dobie leczenia). Do opracowania wyników użyto dobrze dobranych narzędzi statystycznych, szczegółowo opisanych w metodyce.

Wyniki wielokierunkowej analizy statystycznej zebranych danych zostały opisane bardzo szczegółowo i precyzyjnie przedstawione w postaci przejrzystie skonstruowanych 19 tabel oraz 14 rycin, pod którymi Autorka zamieszcza jasną interpretację uzyskanych wyników. Podkreślić należy, wybranie do interpretacji przez Doktorantkę w większości możliwych i dostępnych do oznaczenia i oceny, zarówno klinicznych jak i laboratoryjnych danych.

Dyskusja napisana jest bardzo rzeczowo i na temat. Czyta się ją z wielką kliniczną ciekawością. Dowodzi dużej klinicznej dojrzałości lekarz Anny Matyjek, widać w niej doskonałą znajomość zagadnienia. Autorka odnosząc się do nielicznych dostępnych danych z piśmiennictwa zwykle dotyczących stosowania profilaktycznego heparyn drobnocząsteczkowych w innych grupach chorych niż badana i porównując je z własnymi obserwacjami przemyca często bardzo słuszne, własne przemyślenia wynikające z codziennej praktyki lekarskiej. Autorka interpretując własne wyniki w kontekście obserwacji innych badaczy, wykazuje w sposób przejrzysty różnice w stosowanej np. metodyce badań, czy też zwraca uwagę na inny profil badanych chorych, a zarazem czynniki mogące wpływać na poczynione przez nią obserwacje. Niebywale cennym, poruszonym w dyskusji aspektem jest zaproponowanie na podstawie własnych badań prostych parametrów jakimi są masa ciała (w tym aktualna i idealna), wartość filtracji kłębuszkowej oraz aktywność antytrombiny, które należy brać pod uwagę aby zastosować adekwatną dawkę leku. W świetle liczenia kosztów oraz utrudnionego dostępu do oznaczeń aktywności anty-Xa w przebiegu leczenia profilaktycznego w celu zapobiegnięcia występowaniu powikłań jest to niebywale cenna klinicznie obserwacja.

Wiele można by pisać pochwał na poruszane w Dyskusji wielokierunkowo zagadnienia związane z podłożem powstawania powikłań zakrzepowych oraz sposobem ich profilaktyki u chorych z ZN, a także sposób ich omawiania. Wszystkie najistotniejsze obserwacje z przeprowadzonych analiz Autorka umieszcza w postaci 6 bardzo istotnych klinicznie wniosków końcowych. Są one konsekwentną i jasną odpowiedzią na założone cele, logicznie wynikają z omówienia przeprowadzonych analiz i znajdują w nich pełne uzasadnienie. Bibliografia liczy 164 bardzo dobrze dobranych pozycji.

Na uwagę zdaniem Recenzenta zasługują, poczynione przez Doktorantkę, poza tymi ujętymi w formie ostatecznych wniosków następujące zagadnienia:

- 1) Zwrócenie uwagi, na podstawowe badania takie jak skrócenie APTT, PT, zwiększenie stężenia D-dimerów u chorych z ciężkim ZN a także, na najważniejszą nieprawidłowość w zakresie układu hemostazy - niedobór antytrombiny.
- 2) Wykazanie braku istotnej różnicy w bezwzględnej wartości całkowitej wody ustroju oraz zawartości procentowej wody w organizmie między osobami z i bez ZN.

- 3) Oszacowanie progowej wartości przewodnienia wynoszącej 5,2 litra przy przekroczeniu której standardowa profilaktyczna dawka nie jest wystarczająca aby zapewnić adekwatną antykoagulację.
- 4) Próba oszacowania wyliczenia odpowiedniej, zapewniającej adekwatną antykoagulację dawki uwzględniającą zarówno dawkę wyliczoną jako $\geq 0,8$ mg/kg idealnej masy ciała, dbając jednocześnie, aby nie była niższa niż 0,5 mg/kg aktualnej masy ciała.

W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Anny Matyjek spełnia wszystkie wymogi na stopień doktora nauk medycznych. Doktorantka podjęła ważny z klinicznego punktu widzenia temat badawczy, sformułowała interesujące cele pracy, zastosowała właściwe metody umożliwiające ich realizację oraz wykazała umiejętność wszechstronnej analizy uzyskanych wyników w świetle aktualnej wiedzy i właściwego wnioskowania.

Wskazane byłoby przedstawienie tych niezwykle cennych dla klinicystów, zwłaszcza nefrologów wyników w formie ogólnodostępnej publikacji, gdyż jest to bardzo ciekawy i unikatowy materiał.

Przedstawiam zatem Wysokiej Radzie Naukowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie wniosek o dopuszczenie lek. Anny Matyjek do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Biorąc ponadto pod uwagę staranność i wszechstronność analizy bardzo szerokiego materiału badawczego, wartość naukową podjętego tematu oraz istotne implikacje kliniczne uzyskanych wyników, wnioskuję o wyróżnienie pracy.

Dr hab. n med. prof. nadzw. Ilona Kurnatowska