



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW
WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU
FACULTY OF HEALTH SCIENCES
ZAKŁAD PROFILAKTYKI ONKOLOGICZNEJ
DEPARTMENT OF CANCER PREVENTION
Kierownik: Prof. dr hab. med. Andrzej Deptała
Head: Professor Andrzej Deptala MD, PhD



Warszawa, 2019-07-26

RECENZJA

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarz Anny Matyjek
pt. „Ocena zaburzeń krzepnięcia oraz aktywności anty-Xa enoksaparyny w
profilaktyce przeciw zakrzepowej w ciężkim zespole nerczycowym”

Promotor: Dr hab. n. med. Tomasz Rozmysłowicz

Promotor pomocniczy: Dr n. med. Aleksandra Rymarz

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

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska stanowi obszerne studium kliniczno-statystyczne. Rozprawa liczy 124 strony i zawiera 20 tabel, 21 rycin i 164 pozycje dobrze dobranego piśmiennictwa. Praca, poprzedzona spisem treści, napisana jest w sposób przejrzysty, a jej układ odpowiada zasadom przyjętym dla pracy doktorskiej. Streszczenia pracy w językach polskim i angielskim, wykaz skrótów oraz tabel i rycin, Doktorantka umieściła na końcu dysertacji. Recenzent nie ma zastrzeżeń do konstrukcji pracy doktorskiej. We wstępie Autorka omawia zagadnienia związane z patofizjologią zespołu nerczycowego, zaburzeniami układu hemostazy i sposobami leczenia przeciwzakrzepowego, koncentrując się nad mechanizmem działania i właściwościami farmakokinetycznymi heparyny. W tym miejscu, z obowiązku pragnę nadmienić, że w tytule podrozdziału 1.3.1 zamiast określenia zaburzenia krzepnięcia należało użyć zaburzenia hemostazy, jako, że w zespole nerczycowym występują również defekty układu fibrynolitycznego oraz zaburzenia aktywności płytek krwi, a nie tylko nieprawidłowości ilościowe czynników biorących udział w kaskadzie krzepnięcia. Poza powyższą uwagę, Recenzent nie ma istotnych zastrzeżeń odnośnie wstępu, gdyż w

Adres: ul. Żwirki i Wigury 81, 02-091 Warszawa
tel.: 225720702
e-mail: nzx@wum.edu.pl
<http://profilaktykaonkologiczna.wum.edu.pl/>



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU
FACULTY OF HEALTH SCIENCES

ZAKŁAD PROFILAKTYKI ONKOLOGICZNEJ
DEPARTMENT OF CANCER PREVENTION

Kierownik: Prof. dr hab. med. Andrzej Deptała

Head: Professor Andrzej Deptała MD, PhD



rozdziale 1 Doktorantka wyczerpująco i z dużym znawstwem tematu omówiła podstawy merytoryczne dysertacji.

W rozdziale 2 lekarka Anna Matyjek przyjęła następujące cele badania:

1. Porównanie aktywności anty-Xa standardowej dawki profilaktycznej enoksaparyny (40 mg/dobę) u pacjentów z ciężkim zespołem nerczycowym, zdefiniowanym jako białkomocz przekraczający 3,5 g/dobę z towarzyszącą hipoalbuminemią $\leq 2,5$ g/dl, w stosunku do grupy osób bez kłębuszkowego zapalenia nerek.
2. Porównanie aktywności anty-Xa enoksaparyny stosowanej w dwóch schematach dawkowania (40 mg/dobę lub 1 mg/kg idealnej masy ciała /dobę) u pacjentów z ciężkim zespołem nerczycowym.
3. Identyfikacja czynników istotnie związanych z aktywnością anty-Xa enoksaparyny w ciężkim zespole nerczycowym
4. Ocena zaburzeń w zakresie osoczowego układu krzepnięcia i fibrynolizy w ciężkim zespole nerczycowym.

W opinii Recenzenta we wniosku nr 1 zabrakło doprecyzowania odnośnie występowania ciężkiego zespołu nerczycowego w grupie osób bez kłębuszkowego zapalenia nerek.

Badanie zostało przeprowadzone w sposób prospektywny i na jego przeprowadzenie uzyskano pozytywną decyzję Komisji Bioetycznej Wojskowego Instytutu Medycznego (nr 11/PMN/2017) – grant promotorski dla młodego naukowca nr 443.

Do badania włączono ogółem 80 osób, a grupa badana z ciężkim zespołem nerczycowym liczyła 40 chorych. Pacjenci z grupy kontrolnej zostali dobrani pod względem płci, wieku, wzrostu, masy ciała oraz funkcji nerek, co pozwoliło i chciałbym to podkreślić z uznaniem, na wyeliminowanie czynników zaburzających dalszą analizę statystyczną. Lekarka Anna Matyjek szczegółowo opisała w dysertacji kryteria włączenia, kryteria wyłączenia, sposób podawania enoksaparyny i w sposób czytelny podsumowała protokół badania na rycinie nr 7. Dokładnie też opisała zasady pomiaru pozostałych parametrów klinicznych i laboratoryjnych, które posłużyły do opracowania wyników badania.

Adres: ul. Żwirki i Wigury 81, 02-091 Warszawa
tel.: 225720702
e-mail: nzx@wum.edu.pl
<http://profilaktykaonkologiczna.wum.edu.pl/>



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU
FACULTY OF HEALTH SCIENCES

ZAKŁAD PROFILAKTYKI ONKOLOGICZNEJ
DEPARTMENT OF CANCER PREVENTION

Kierownik: Prof. dr hab. med. Andrzej Deptała
Head: Professor Andrzej Deptała MD, PhD



Dlatego Recenzent nie będzie powtarzał tych danych, nie mając zastrzeżeń do formy i treści ich przedstawienia w dysertacji.

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej, za pomocą licznych testów, przyjmując standardowy poziom istotności $p < 0,05$, a także przeprowadzono korelacje liniowe dla zmiennych o rozkładzie normalnym i niespełniających rozkładu normalnego. Recenzent nie ma uwag do rodzaju wybranych przez Doktorantkę testów statystycznych ani do sposobu przeprowadzenia analizy statystycznej.

Wyniki pracy zostały przedstawione w tabelach i rycinach, czytelnych, dobrze opisanych i skomentowanych przez Doktorantkę. Na podstawie otrzymanych wyników, lekarz Anna Matyjek sformułowała 6 wniosków:

1. Efekt przeciwwrzepowy standardowej dawki profilaktycznej enoksaparyny (40 mg/dobę), mierzony aktywnością anti-Xa leku, u pacjentów z ciężkim zespołem nerczycowym jest istotnie niższy niż u osób bez kłębuszkowego zapalenia nerek.
2. Aktywność anti-Xa enoksaparyny uzyskiwana u pacjentów z ciężkim zespołem nerczycowym jest istotnie niższa podczas stosowania standardowej dawki profilaktycznej (40 mg/dobę) w porównaniu z dawką skorygowaną – wyliczoną na podstawie idealnej masy ciała (1 mg/kg IBW/dobę).
3. Zastosowanie standardowej profilaktyki przeciwwrzepowej enoksaparyną (40 mg/dobę) w ciężkim zespole nerczycowym wiąże się z 35,3-krotnie częstszym nieterapeutycznym poziomem antykoagulacji w porównaniu do dawki skorygowanej – oszacowanej w oparciu o wyliczoną idealną masę ciała (1 mg/kg IBW/dobę).
4. Niezależnymi czynnikami związanymi z aktywnością anti-Xa enoksaparyny w ciężkim zespole nerczycowym są: zastosowana dawka w przeliczeniu na aktualną bądź idealną masę ciała, wskaźnik białko/kreatynina w moczu, aktywność antytrombiny, objętość przestrzeni wodnych ustroju (obrzęków, całkowitej wody ustroju, płynu zewnątrz- i wewnątrzkomórkowego), wskaźnik filtracji kłębuszkowej oraz grupa wiekowa.

Adres: ul. Żwirki i Wigury 81, 02-091 Warszawa
tel.: 225720702
e-mail: nzx@wum.edu.pl
<http://profilaktykaonkologiczna.wum.edu.pl/>



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU
FACULTY OF HEALTH SCIENCES

ZAKŁAD PROFILAKTYKI ONKOLOGICZNEJ
DEPARTMENT OF CANCER PREVENTION

Kierownik: Prof. dr hab. med. Andrzej Deptała
Head: Professor Andrzej Deptała MD, PhD



5. Model wieloczynnikowej regresji liniowej najlepiej opisujący aktywność anty-Xa enoksaparyny w ciężkim zespole nerczycowym uwzględnia podawaną dawkę leku w przeliczeniu na kilogram aktualnej masy ciała, aktywność antytrombiny oraz wskaźnik filtracji kłębuszkowej oszacowany na podstawie skróconego wzoru MDRD.
6. W ciężkim zespole nerczycowym obserwowane są istotnie niższe wartości czasu kaolinowo-kefalinowego, czasu protrombinowego oraz niższa aktywność antykoagulanta (antytrombiny) w porównaniu do osób bez kłębuszkowego zapalenia nerek. Stwierdza się natomiast wyższe poziomy czynników krzepnięcia (czynnika I – fibrynogenu, II- protrombiny), inhibitorów fibrylizacji (α 2-antyplazminy i α 2-makroglobuliny) i D-dimerów.

Wnioski odpowiadają celom pracy. Największą wartość dysertacji, w opinii Recenzenta, jest fakt, że w wyniku przeprowadzonych przez Doktorantkę badań udało się oszacować dawkę enoksaparyny, wyliczoną jako 0,8 mg/kg idealnej masy ciała i nie niższą niż 0,5 mg/kg aktualnej masy ciała, która zapewnia adekwatną antykoagulację u chorych z ciężkim zespołem nerczycowym. Zabrakło jednak, choćby opisanie, czy wyliczona w powyższy sposób adekwatna dawka odniosła skutek kliniczny, w postaci obniżenia liczby incydentów zakrzepowo-zatorowych u chorych z ciężkim zespołem nerczycowym, w porównaniu z dawką standardową enoksaparyny. Niewątpliwie tego typu badania należało by przeprowadzić na znacznie większej liczbie pacjentów i w dłuższym okresie obserwacji. Wniosek nr 6 należałoby usunąć, jako, że *de facto* nie jest wnioskiem, a podsumowaniem wyników.

Dyskusja stanowi popis wiedzy i elokwencji Doktorantki. Autorka w sposób kompetentny i wnikliwy podsumowała wyniki swoich badań i skonfrontowała je z obserwacjami innych autorów, wykazując świetną orientację w temacie.

Dysertacja została napisana poprawną polszczyzną, a Recenzent nie znalazł w pracy rażących błędów językowych. Piśmiennictwo zostało dobrze dobrane i poprawnie użyte.

Adres: ul. Żwirki i Wigury 81, 02-091 Warszawa
tel.: 225720702
e-mail: nzx@wum.edu.pl
<http://profilaktykaonkologiczna.wum.edu.pl/>



WARSZAWSKI UNIwersYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW
WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU
FACULTY OF HEALTH SCIENCES
ZAKŁAD PROFILAKTYKI ONKOLOGICZNEJ
DEPARTMENT OF CANCER PREVENTION
Kierownik: Prof. dr hab. med. Andrzej Deptała
Head: Professor Andrzej Deptala MD, PhD



Zdaniem Recenzenta nieliczne uwagi krytyczne nie umniejszają wartości rozprawy doktorskiej lekarz Anny Matyjek.

Przedstawiona mi do recenzji praca spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim. Dlatego pozwalam sobie przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Wojskowego Instytutu Medycznego wnioski o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie lekarz Anny Matyjek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Deptała