

Wrocław, 22.09.2017

Ocena pracy doktorskiej

magistra Tadeusza Góralczyka

pt. „Ocena zmienności efektu antykoagulacyjnego rywaroksabanu oraz jego wpływu
na badania układu krzepnięcia u chorych leczonych z powodu żyłnej choroby
zakrzepowo-zatorowej”

Rywaroksaban – bezpośredni inhibitor czynnika krzepnięcia Xa, należy do grupy tzw. bezpośrednich doustnych antykoagulantów (*direct oral antithrombotics*, DOAC) znanych też jako bezpośrednio doustne antykoagulanty nie będące antagonistami witaminy K (*non-VKA oral anticoagulants*, NOAC). Skuteczność przeciwwązkowa tych leków jest bardzo dobrze udokumentowana. Zarówno chorzy jak i lekarze z zadowoleniem przyjęli brak konieczności laboratoryjnego monitorowania hemostazy przy stosowaniu DOAC. Jednak leki te też wywierają działania niepożądane, wśród najczęściej zgłaszanych są różnie nasilone krwawienia. Prawdopodobnie pewien wpływ ma zwiększona czujność lekarzy zalecających relatywnie nowy lek przeciwwązkowy, ale też czasem niewystarczające dostosowanie dawki leku do stopnia wydolności nerek (np. rywaroksaban nie jest zalecany przy GFR <15 ml/min), wieku chorych jak też nieuwzględnienie interakcji z innymi lekami silnymi inhibitorami CYP3A4 i glikoproteiny P (m.in. azolowe leki przeciwgrzybicze o działaniu ogólnoustrojowym oraz inhibitory proteazy HIV) i niezachowanie należytej ostrożności przy

równoległym stosowaniu innych leków wpływających na hemostazę (inhibitory agregacji płytek krwi, NLPZ). Jednak wyniki dużych badań klinicznych wskazują, że podawanie rywaroksabanu wiąże się z ponad dwukrotnie mniejszym ryzykiem krwawienia wewnątrzczaszkowego w porównaniu z warfaryną. W Europie od rejestracji pierwszego inhibitora trombiny upłynęło 14 lat i uzyskane doświadczenie skłania do dokonania analizy siły przeciwwazakrzepowego oddziaływania rywaroksabanu i oceny możliwości jej laboratoryjnego monitorowania.

Mgr Tadeusz Góralczyk podjął trud zbadania zmienności antykoagulacyjnej rywaroksabanu i oceny jej odzwierciedlenia w badaniach układu krzepnięcia u chorych leczonych z powodu żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej.

Doktorant jest bardzo dobrze przygotowany do realizacji tego zadania, ponieważ jest magistrem biologii jak też posiada II stopień specjalizacji w zakresie analityki klinicznej i wykonuje zawód diagnosty laboratoryjnego.

Doktorant podjął trzy w pełni uzasadnione i ambitne cele badawcze, są to:

- ocena zmienności efektu antykoagulacyjnego rywaroksabanu w zależności od czasu od przyjęcia leku u chorych z ŻChZZ
- ocena wpływu rywaroksabanu na rutynowe badania układu krzepnięcia i testy stosowane w diagnostyce nadkrzepliwości u chorych z ŻChZZ
- Identyfikacja czynników demograficznych i klinicznych warunkujących stężenia rywaroksabanu u chorych, którzy przebyli ŻChZZ.

Pokłosiem wykonanych badań jest cykl czterech publikacji stanowiących pracę doktorską mgr Tadeusza Góralczyka.

1. Góralczyk T, Iwaniec T, Wypasek E, Undas A: False-positive lupus anticoagulant in patients receiving rivaroxaban: 24 h since the last dose are needed to

exclude antiphospholipid syndrome. Blood Coagul Fibrinolysis 2015; 26: 473-475 (IF=1,367)

2. Góralczyk T, Wojtowicz KB, Undas A: Activated protein C resistance in patients following venous thromboembolism receiving rivaroxaban versus vitamin K antagonists: assessment using Russell viper venom time-based assay. Blood Coagul Fibrinolysis 2017; 28: 309-315 (IF=1,367)
3. Malec K, Góralczyk T, Undas A: The use of direct oral antagonists in 56 patients with antiphospholipid syndrome. Thromb Res 2017; 152: 93-97 (IF=2,65)
4. Góralczyk T, Undas A: Routine coagulation tests and thrombophilia screening in Real-life patients following venous thromboembolism treated with rivaroxaban. Przegl Lek 2017; 74: 194-199 (10 punktów MN)

Wszystkie prace są napisane w języku angielskim, trzy z nich opublikowano w czasopismach zagranicznych. W 3 z 4 doktorant jest pierwszym autorem i w jednej drugim. Łączny współczynnik oddziaływania trzech prac (IF) wynosi 5,384 i jednej 10 punktów Ministerstwa Nauki. Artykuły zostały poddane ocenie wybitnych znawców tematu przed publikacją. Dodatkowo doktorant opatrzył wydrukowane prace zbiorczym komentarzem w języku polskim.

Praca nr 1

Dziesięciu pacjentów z niesprowokowaną ŻChZZ i dodatnim rodzinnym wywiadem zakrzepowym, którzy otrzymywali rywaroksaban (dawka 20 mg/dz) zbadano w kierunku trombofilii. Wstępnie większość testów wskazywała na obecność antykoagulantu toczniowego, ale w teście mieszania w jednym przypadku nastąpiła całkowita korekcja a w pozostałych częściowa. Jednak zarówno badania wykonane przy pomocy *Staclo lupus anticoagulant* jak i pierwotnie wykonane badania przeprowadzo-

ne po upływie 24 godzin od przyjęcia ostatniej dawki leku nie potwierdziły obecności antykoagulantu toczeniowego. Wyniki te przemawiają za koniecznością modyfikacji drogi diagnostycznej w kierunku toczenia rumieniowatego układowego u chorych leczonych rywaroksabanem.

Praca nr 2

Współistnienie trombofilii u chorych na ŻChZZ stwarza trudną sytuację kliniczną. Uzasadnione klinicznie diagnostyczne badania w kierunku trombofilii [z uwzględnieniem oporności na aktywowane białko C (APC-R)] przeprowadzono u 168 kolejnych chorych na ŻChZZ leczonych rywaroksabanem. Podjęto pierwszą próbę oceny wpływu rywaroksabanu APC-R przy pomocy testu RVVT-based ProC AcR. Wykazano, że stężenie rywaroksabanu $< 300 \mu\text{g/l}$ nie interferuje z wynikami testu ProC AcR opartego na RVVT, zatem można go polecić u chorych u których przeprowadza się badania w kierunku trombofilii, także gdy nie ma pewności kiedy przyjęli ostatnią dawkę rywaroksabanu. Stanowisko w tej sprawie przyjęte na podstawie wykonanych doświadczeń ma istotne znaczenie w codziennej praktyce.

Praca nr 3

Podjęto ważną klinicznie ocenę bezpieczeństwa stosowania DOAC u chorych z zespołem antyfosfolipidowym (APS). Prospektywne badanie objęło 56 chorych, 49 otrzymywało rywaroksaban, 4 dabigatran i 3 apiksaban. Podczas obserwacji trwającej średnio 22 miesiące (2-43) tylko u 6 chorych nastąpił nawrót zakrzepicy [zakrzepica żył głębokich (4 chorych), żył powierzchownych (1 chory) i zawał serca non-ST] i u 2 ciężkie krwawienie. Wykazano, że DOAC można bezpiecznie stosować u chorych z APS, jakkolwiek wskazane jest zbadanie większej grupy chorych.

Praca nr 4

Za bardzo interesujący uważam projekt sprawdzający oddziaływanie rywaroksabanu na wyniki podstawowych, powszechnie dostępnych testów oceniających hemostazę. Zbadano 121 kolejnych chorych. Badania wykazały, że obecność rywaroksabanu w badanej próbce krwi nie wpływa na czas protrombinowy, ale oddziałuje na oznaczenie aktywności AT metodą z cz. Xa oraz na oznaczenie aktywności cz. VIII. Do właściwej interpretacji wyników badań krzepnięcia niezbędne jest poznanie stężenia rywaroksabanu w osoczu.

Reasumując, stwierdzam, że przedstawiona do oceny praca doktorska mgr Tadeusza Góralczyka spełnia wszelkie kryteria stawiane rozprawom doktorskim i dlatego wnoszę do Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum w Krakowie o dopuszczenie jej autora do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z zaciekawieniem przestudiowałam publikacje doktoranta składające się na Jego rozprawę doktorską. Przyczynił się on do wyjaśnienia kilku aktualnych problemów dotyczących stosowania DOAC, tj. czy i jak rywaroksaban oddziałuje na podstawowe testy hemostazy i jaka jest relacja między rywaroksabanem a opornością na aktywowane białko C, jak należy interpretować badania w kierunku antykoagulantu tuczniowego u osób zażywających rywaroksaban i czy bezpieczne jest stosowanie DOAC u chorych z zespołem antyfosfolipidowym.

Wysoko oceniam osiągnięcie naukowe doktoranta i podziwiam intelektualne wyzwania podejmowane w Ośrodku w którym ich dokonał, dlatego też wnoszę o nagrodzenie mgr Tadeusza Góralczyka.

Prof. zw. dr hab. n. med. Maria Podolak-Dawidziak

