

**Recenzja rozprawy doktorskiej w dziedzinie nauk medycznych lek.
Adrianny Semeniuk-Grell pt. „Ocena częstości i nasilenia krwawień z przewodu
pokarmowego u leczonych endoskopowo pacjentów w trakcie terapii
przeciwwkrzepliwej”**

Przewlekłe stosowanie leków przeciwwkrzepliwych należy do częstych interwencji farmakologicznych we współczesnej medycynie. Leczenie przeciwwkrzepliwie stanowi skuteczną profilaktykę powikłań zakrzepowo-zatorowych, ale równocześnie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia istotnych klinicznie krwawień, w tym z przewodu pokarmowego. Istnieją różnice w częstości, źródłach i aktywności krwawień z przewodu pokarmowego oraz ryzyku ich nawrotów u pacjentów stosujących różne grupy leków przeciwwkrzepliwych, a nawet pomiędzy lekami w obrębie jednej grupy leków przeciwwkrzepliwych, zwłaszcza doustnych antykoagulantów o bezpośrednim działaniu. Prawidłowy dobór rodzaju i dawki leku przeciwwkrzepliwego pozwala istotnie zmniejszyć, jednak nie eliminuje ryzyka powikłań krwotocznych. Pomimo znaczącego rozwoju technik endoskopowego tamowania krwawień z przewodu pokarmowego jaki dokonał się w ostatnich latach nadal stanowią one istotny z punktu widzenia epidemiologicznego oraz poważny klinicznie problem we współczesnej gastroenterologii. Z tego powodu wybór tematu przedstawionej mi do recenzji rozprawy doktorskiej lek. Adrianny Semeniuk-Grell pt. „Ocena częstości i nasilenia krwawień z przewodu pokarmowego u leczonych endoskopowo pacjentów w trakcie terapii przeciwwkrzepliwej” uważam za ważny z punktu widzenia poznawczego i przydatny z punktu widzenia klinicznego.

Praca zawarta na 133 stronach ma układ typowy dla rozpraw doktorskich. Wzbogacona jest 33 tabelami i 10 rycinami, które są umieszczone w odpowiednich miejscach tekstu, a nie jak to często bywa w pracach tego typu na końcu rozprawy, co znacznie ułatwia czytelnikowi analizę pracy. Dodatkowo w pracy znajdują się liczne fotografie, głównie drobnego sprzętu endoskopowego wykorzystanego przez Doktorantkę do tamowania krwawień oraz obrazy endoskopowe pacjentów objętych analizą.

W pierwszej części długiego liczącego 21 stron wstępu, Doktorantka przedstawiła dane literaturowe na temat historii endoskopii przewodu pokarmowego,

podstaw budowy i typów endoskopów oraz rodzajów endoskopii przewodu pokarmowego. Zamiast tej części, która moim zdaniem mogłaby zostać całkowicie pominięta zasadne byłoby rozbudowanie podrozdziału 4 wstępu dotyczącego przyczyn krwawień z górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Aktualnie zajmuje on niespełną jedną stronę tekstu, a stanowi przecież główny temat pracy doktorskiej. Druga część wstępu zawierająca dane literaturowe na temat grup leków przeciwkrzepliwych, mechanizmu ich działania i zasad ich podawania napisana została w sposób zwięzły i przejrzysty, brakuje jedynie informacji, w której grupie znajduje się markumar stosowany przez pacjentów z jednej spośród trzech grup wyodrębnionych w grupie badanej w zależności od rodzaju leczenia przeciwkrzepliwego.

Jasno sformułowane w kolejnym rozdziale trzy główne cele pracy: analiza częstości i nasilenia krwawienia z górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego stosujących leki przeciwkrzepliwie w zależności od rodzaju przyjmowanego leku w porównaniu do pacjentów nie stosujących leczenia przeciwkrzepliwego (cel pierwszy), ocena związku pomiędzy leczeniem przeciwkrzepliwym a lokalizacją i aktywnością krwawienia z przewodu pokarmowego (cel drugi) oraz porównanie oceny prognostycznej określającej ryzyko nawrotu krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego i zgonu pomiędzy pacjentami stosującymi leki przeciwkrzepliwie z różnych grup oraz nie stosującymi leczenia przeciwkrzepliwego (cel trzeci) zostały konsekwentnie zrealizowane i przedstawione w części „Wyniki”. Korekty wymaga cel pierwszy – grupa badana została ograniczona tylko do pacjentów stosujących leki przeciwkrzepliwie, których krwawienie było leczone z użyciem endoskopii przewodu pokarmowego, określenie więc częstości występowania krwawienia u osób stosujących leki przeciwkrzepliwie nie mogło być zrealizowane. Odpowiednia zmiana powinna zostać dokonana również w tytule rozprawy doktorskiej.

Charakterystyka badanych grup pacjentów z krwawieniem z przewodu pokarmowego oraz metod badawczych została przejrzysto opisana w rozdziale „Materiał i metody”. Długie fragmenty tego rozdziału, zwłaszcza opisy wykorzystanych w pracy skal (skala Forresta, przed- i poendoskopowa Rockalla, Oakland) oraz technik endoskopowych służących tamowaniu krwawień powinny zostać umieszczone w części wstępu dotyczącej krwawień z przewodu pokarmowego po umówieniu ich przyczyn. Zwraca uwagę duża liczebność grup

pacjentów z krwawieniem z przewodu pokarmowego (łącznie 223) zaopatrzonych przez Doktorantkę endoskopowo w ciągu 4 lat (2015-2018), co jest bezdyskusyjnym atutem pracy.

Wyniki pracy przedstawione są w przejrzysty sposób na 41 stronach, w tym na 13 końcowych stronach tej części pracy umieszczone zostały obrazy endoskopowe dokumentujące przeprowadzone przez Doktorantkę skuteczne zabiegi tamowania krwawień. Porównywane przez Doktorantkę grupy pacjentów były dobrane pod względem płci, ale nie pod względem wieku, co jest słabą stroną pracy, tym bardziej, że w uwzględnionych w pracy klasyfikacjach starszy wiek jest czynnikiem zwiększającym ryzyko nawrotu krwawienia i zgonu z powodu krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego (klasyfikacja Rockalla) oraz niepomyślnego przebiegu krwawienia i konieczności „agresywniejszego” postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przypadku krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego (klasyfikacja Oakland). Niewątpliwie wpływ na wyniki pracy mogły mieć istotnie częściej występujące w grupie badanej niewydolność serca i nerek oraz istotnie rzadziej marskość wątroby, a w przypadku krwawień z dolnego odcinka przewodu pokarmowego dodatkowo mało liczne grupy pacjentów (20 i 21 pacjentów), co powinno zostać omówione w części „Dyskusja”.

Na wykresach kołowych obrazujących przyczyny krwawienia z górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego w grupach badanej i kontrolnej (ryc. 7-10) powinny zostać podane wartości odsetkowe odpowiadające poszczególnym przyczynom, tym bardziej że w tekście pełnych danych również brakuje - Doktorantka wymienia jedynie częstość występowania 3 najczęstszych przyczyn krwawienia z górnego i dolnego odcinka w obu grupach.

Doktorantka nie wykazała istotnych statystycznie różnic w lokalizacji krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego (przełyk, żołądek, jelito cienkie) pomiędzy grupami badaną i porównawczą (tab. 12), ale wydaje się, że są takie różnice biorąc pod uwagę przyczynę krwawienia i to zarówno w górnym (angiodysplazje u 30.6% w grupie badanej i 14.4% w grupie porównawczej), jak i dolnym odcinku przewodu pokarmowego (krwawienie po polipektomii u 60% versus 38%), jednak takich danych statystycznych Doktorantka nie przedstawiła. Taka analiza mogłaby być przydatna klinicznie – jeśli bowiem np. stosowanie leków przeciwkrzepliwych okazałoby się niezależnym czynnikiem zwiększającym ryzyko krwawienia po polipektomii w obrębie

jelita grubego to należałoby rozważyć modyfikację postępowania w trakcie i nadzoru po zabiegu.

Ciekawa licząca 17 stron dyskusja jest zręcznym zestawieniem wyników badań własnych z danymi pochodzącymi z piśmiennictwa i dowodzi swobodnego poruszania się Doktorantki w temacie z uwzględnieniem najnowszej wiedzy w tym zakresie. Na stronie 97 Doktorantka zauważa, że "jednym z czynników ryzyka wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego" w trakcie leczenia DOAC jest wiek ≥ 75 r.ż.", ale tendencja ta nie jest raczej swoista tylko dla grupy pacjentów stosujących leki przeciwkrzepliwe. Na stronie 104 Doktorantka stwierdza, że „stosowanie leków przeciwkrzepliwych jest czynnikiem spustowym ujawnienia się” (jako krwawienie z przewodu pokarmowego) wcześniej powstałych angiodysplazji, nie jest jednak jasne dlaczego nie dzieje się tak w przypadku innych patologii przewodu pokarmowego. Nie jest również łatwe do wyjaśnienia dlaczego aktywność krwawienia oceniana w klasyfikacji Forresta nie wpływała na ilość jednostek koncentratu krwinek czerwonych przetaczanych pacjentom i temat ten nie został podjęty w dyskusji.

Doktorantka sformułowała 6 wniosków, które wynikają bezpośrednio z wyników pracy i są konsekwencją realizacji postawionych wcześniej celów badawczych. Wniosek pierwszy dotyczący najczęstszych przyczyn krwawienia z przewodu pokarmowego u osób stosujących leki przeciwkrzepliwe powinien zostać uzupełniony informacją czy przyczyny te były inne/podobne do tych występujących u pacjentów bez tego typu leczenia. Brak ważnego z punktu widzenia praktycznego wniosku dotyczącego braku związku pomiędzy stosowaniem leczenia przeciwkrzepliwego a aktywnością krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego/ryzykiem nawrotu krwawienia mierzonymi na podstawie klasyfikacji Forresta (dane ujęte w tab. 21).

Piśmiennictwo jest bardzo bogate, liczy bowiem aż 207 pozycji, głównie anglojęzycznych, prawidłowo zacytowanych w tekście. Pozycje starsze niż opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat dotyczą głównie aspektów historycznych endoskopii przewodu pokarmowego. Szczegółowy opis działania drobnego sprzętu endoskopowego wykorzystywanego do tamowania krwawień z przewodu pokarmowego pochodzi z firmowych materiałów informacyjnych i bez szkody mógłby zostać pominięty, co pozwoliłoby na rezygnację z pozycji piśmiennictwa 74-81 i 84-88).

Praca napisana jest prostym zrozumiałym językiem, błędy stylistyczne i edytorskie nie są liczne i są łatwe do poprawienia. Nazwy tabel, rycin i zdjęć kończą Doktorantka kropkami, choć nie są to zdania i kropek nie wymagają. Grupy pacjentów mogą być liczniejsze (a nie bardziej liczne – str. 112), metody endoskopowe są termiczne (nie termalne – str. 111) itp.

Podsumowując, przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Adrianny Semeniuk-Grell na temat „Ocena częstości i nasilenia krwawień z przewodu pokarmowego z przewodu pokarmowego u leczonych endoskopowo pacjentów w trakcie terapii przeciwkrzepliwej” dotyczy bardzo ciekawego pod względem naukowym, a przede wszystkim istotnego z punktu widzenia praktyki klinicznej problemu pacjentów z krwawieniami z przewodu pokarmowego w trakcie leczenia różnymi lekami przeciwkrzepliwymi. Podjęcie się badania będącego tematem rozprawy doktorskiej było w pełni uzasadnione wobec częstego stosowania leków przeciwkrzepliwych i rozbieżnych wyników badań dotyczących różnego wpływu leków przeciwkrzepliwych z różnych grup na ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego i ich nawrotów. Dokonana przez Doktorantkę analiza jest wielopłaszczyznowa, przeprowadzona w sposób gruntowny, poparta poprawną analizą statystyczną i zakończona wnikliwą dyskusją i wynikającymi z wyników badań wnioskami. Wyszczególnione w recenzji błędy są łatwe do poprawienia, a sugestie Recenzenta będą mam nadzieję pomocne w przygotowaniu pracy do druku w czasopiśmie medycznym. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (t.j. Dz. U. z 2017r., poz. 1789).

Wnioskuje zatem do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. Adrianny Semeniuk-Grell do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Bydgoszcz, 2/05/2023

Prof. dr hab. med. Anna Szaflarska-
Popławska

Prof. dr hab. Anna Szaflarska-Popławska
specjalista chorób wewnętrznych
specjalista w dziedzinie gastroenterologii i hepatologii
specjalista alergologii
Anna Szaflarska-Popławska