



SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE

Recenzja

rozprawy doktorskiej lekarz Adrianny Semeniuk-Grell pt. *„Ocena częstości i nasilenia krwawień z przewodu pokarmowego u leczonych endoskopowo pacjentów w trakcie terapii przeciwkrzepliwej”*.

Krwawienie z przewodu pokarmowego jest objawem klinicznym, spotykanym dość często w patologii układu trawiennego. Jest uważane za stan naglący w gastroenterologii i wymaga intensywnego postępowania terapeutycznego. Omawiając najczęstsze przyczyny krwawienia z przewodu pokarmowego, należy rozróżnić krwawienia z górnego i dolnego odcinka układu pokarmowego ze względu na fakt, że inne są objawy kliniczne, inna diagnostyka tych stanów oraz inne postępowanie terapeutyczne. Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego (g.o.p.p.) oznacza krwawienie z przełyku, żołądka i dwunastnicy.

Rozpoznanie krwawienia z przewodu pokarmowego zazwyczaj nie nastęrcza większych trudności. Występują typowe objawy kliniczne, które ułatwiają postawienie diagnozy. Dalsze postępowanie ma na celu ustalenie źródła krwawienia. W tym celu należy przeprowadzić bardzo dokładny wywiad z pacjentem, zwracając uwagę na objawy poprzedzające i towarzyszące krwawieniu, przebyte i współistniejące choroby, stosowanie leków, zwłaszcza o działaniu przeciwkrzepliwym, przeciwbólowym, przeciwzapalnym oraz używki. Następnym elementem jest badanie fizykalne i badanie *per rectum*. Pomocne niewątpliwie są biochemiczne badania dodatkowe spośród których najistotniejszym jest obraz czerwonokrwinkowy, który informuje nas o intensywności krwawienia i pozwala na podjęcie decyzji co to konieczności transfuzji masy erytrocytarnej. Należy pamiętać, że w ciągu pierwszych 6-8 godzin od momentu pojawienia się krwawienia zwykle nie obserwuje się zmian w poziomie hemoglobiny, hematokrytu, liczby erytrocytów. Tłumaczy się to uruchomieniem rezerw ustrojowych mającym na celu wyrównanie zaistniałych „niedoborów”. Z tego też powodu w pierwszym okresie krwawienia rośnie poziom leukocytozy nawet do kilkunastu krwinek białych w 1 ml i jest czułym wskaźnikiem utrzymującego się krwawienia. Istotnym dla ustalenia źródła krwawienia pozostaje także aktywność transaminaz, sugerująca patologię wątroby leżącą u podłoża krwotoku z przewodu pokarmowego, a więc krwawiących żyłaków przełyku lub dna żołądka.

PL 31-501 Kraków, ul. Mikołaja Kopernika 36,
tel. +(48) 12 424 70 01, fax. +(48) 12 424 74 87
www.su.krakow.pl



SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE

Najistotniejszym dla ustalenia źródła krwawienia są badania endoskopowe. Panendoskopia pozwala na wziernikowanie górnego odcinka przewodu pokarmowego – przełyku, żołądka i dwunastnicy, natomiast badania endoskopowe dolnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od zasięgu wziernikowania obejmują rektoskopię, sigmoidoskopię i kolonoskopię. Alternatywą są badania radiologiczne z podaniem kontrastu pozwalające uwidocznić patologię będącą przyczyną krwawienia. Należy jednak pamiętać, że istnieją patologie, które ze względu na swój charakter można uwidocznić jedynie badaniem endoskopowym.

U niektórych pacjentów ustalenie źródła krwawienia może być oparte o wysokospecjalistyczne techniki angiograficzne celiakomezenterikografię górną dla oceny górnego i mezenterikografię dolną dla badania dolnego odcinka przewodu pokarmowego, bądź badania izotopowe.

Krwotok z przewodu pokarmowego w części przypadków zatrzymuje się samoistnie, w przypadku choroby wrzodowej odsetek ten ocenia się na 70-80% przypadków. Nie zwalnia to jednak lekarza od konieczności wdrożenia odpowiedniego postępowania terapeutycznego, które zawsze winno odbywać się w warunkach szpitalnych. Obejmuje ono leczenie zachowawcze – farmakoterapię, leczenie endoskopowe, terapię cewnikową oraz interwencję chirurgiczną.

Mimo stałego postępu w leczeniu farmakologicznym i ciągłego rozwoju metod diagnostycznych krwawienie z przewodu pokarmowego stanowi nadal poważny problem kliniczny i wiąże się z ryzykiem rozwoju wielu powikłań, w tym zgonem pacjenta. Istotny jest zatem nie tylko rozwój metod diagnostycznych i terapeutycznych, ale także prowadzenie badań określających i porównujących czynniki ryzyka wystąpienia krwawienia, nawrotu krwawienia i braku możliwości skutecznego leczenia endoskopowego.



SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa liczy 133 strony i ma formę niepublikowanego opracowania komputerowego - monografii w twardej oprawie. W monografii można wyróżnić 9 podstawowych rozdziałów, które nie są jednak ponumerowane i nie są poprzedzone spisem treści ani wykazem słów kluczowych. Wśród tych rozdziałów zawarte są streszczenia w języku polskim i angielskim. Monografia zawiera 33 tabele, 10 rycin, 28 fotografii, ale nie są one poprzedzone ich szczegółowym spisem. Brak spisu rycin i tabel. Piśmiennictwo obejmuje 207 pozycji.

Wstęp obejmuje kilka podrozdziałów. W pierwszym z nich Autorka przybliży historię endoskopii przewodu pokarmowego, pokazując postęp w metodach diagnostycznych i terapeutycznych opartych o badania endoskopowe.

W drugim podrozdziale Doktorantka opisuje podstawy budowy endoskopów, a w trzecim przedstawia typy endoskopów. Podrozdział ten w sposób bardzo zwięzły omawia także rodzaje badań endoskopowych przewodu pokarmowego wraz z krótkim opisem zasad wykonywania tych procedur.

W czwartym podrozdziale **Wstępu** przedstawione zostały główne przyczyny krwawienia z przewodu pokarmowego.

Podrozdział piąty poświęcony został lekom przeciwkrzepliwym. Autorka przedstawia klasyfikację tych leków, a następnie szczegółowo omawia cztery podstawowe grupy tych leków z uwzględnieniem mechanizmu ich działania, podawania, nadzoru w trakcie terapii i ewentualnych efektów ubocznych ich działania. Omawia różnicę pomiędzy doustnymi/nowymi doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi.

Kolejny rozdział to **Cele pracy**. Autorka formułuje cztery podstawowe cele:

1. Analiza częstości i nasilenia krwawień z GOPP (skala Forresta) i DOPP (skala Oakland) występujących u pacjentów stosujących leki przeciwkrzepliwie w zależności od rodzaju przyjmowanego leku w porównaniu do pacjentów nie stosujących leczenia przeciwkrzepliwego.
2. Ocena związku pomiędzy leczeniem przeciwkrzepliwym a lokalizacją i aktywnością krwawienia z przewodu pokarmowego.
3. Porównanie oceny prognostycznej określającej ryzyko nawrotu krwawienia z GOPP i zgonu (skala Rockalla) pomiędzy pacjentami stosującymi leki przeciwkrzepliwie z różnych grup oraz nie stosującymi leczenia przeciwkrzepliwego.



SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE

Następny rozdział to **Material i metody**. Doktorantka kolejno przedstawia charakterystykę badanych grup pacjentów, rodzaje zastosowanych procedur endoskopowych, klasyfikacje oceniające nasilenie krwawienia i rokowanie, użyte przez Doktorantkę do oceny pacjentów poddanych badaniom endoskopowym. Analizowanych pacjentów podzielono na dwie grupy:

- **grupę badaną** - 84 pacjentów krwawiących z przewodu pokarmowego i leczonych lekami przeciwkrzepliwymi (42 kobiety i 42 mężczyzn) oraz
- **grupę porównawczą** - 139 pacjentów z krwawieniem z przewodu pokarmowego nieleczonych lekami przeciwkrzepliwymi (50 kobiet i 89 mężczyzn).

Następnie w sposób bardzo szczegółowy przedstawione zostały techniki endoskopowe zastosowane w czasie leczenia krwawienia u analizowanych pacjentów. Bardzo dokładnie omówiono zasady postępowania dotyczące konkretnych zabiegów endoskopowych, użyte akcesoria endoskopowe i sposób ich działania mający na celu zatamowanie krwawienia. Szczególnie przydatna jest dokumentacja zdjęciowa przedstawiająca sprzęt i akcesoria niezbędne do wykonania poszczególnych procedur oraz ryciny omawiające zasady działania niektórych z użytych akcesoriów. W rozdziale tym zostały także omówione metody statystyczne wykorzystywane do obliczeń.

Kolejny rozdział to **Wyniki**.

Pierwszy podrozdział zawiera charakterystykę badanej populacji. Do grupy badanej Autorka włączyła 223 osoby, w tym 84 do grupy badanej i 139 do grupy kontrolnej. W grupie badanej częściej występowały choroby przewlekłe, z wyjątkiem cukrzycy i niewydolności wątroby. Autorka szczegółowo przedstawiła ilość pacjentów stosujących poszczególne leki przeciwkrzepliwie wraz z rozpoznaniem choroby wymagającej leczenia przeciwkrzepliwego. Autorka nie wykazała istotnej różnicy pomiędzy miejscem krwawienia z przewodu pokarmowego w grupie pacjentów stosujących terapię przeciwkrzepliwą a rodzajem stosowanych leków. Następnie przeanalizowano najczęstsze przyczyny krwawienia z górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego w grupie badanej i kontrolnej. Opisane zostały także wyniki niezbędne do wstępnej kwalifikacji pacjentów w momencie przyjęcia do szpitala miała na celu ocenę stanu ogólnego pacjenta oraz badań laboratoryjnych, a także ocenę ciężkości krwawienia i prognozowanie jego przebiegu (skala Rockalla przed wykonaniem endoskopii). Wykazano gorsze wyniki parametrów związanych z krzepnięciem i funkcją nerek u pacjentów z grupy badanej.



SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE

Drugi podrozdział dotyczył oceny prognostycznej ciężkości krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego w skali Rockalla. W grupie badanej nie było pacjentów z 0 punktów w skali Rockalla. Elektywne badanie endoskopowe wykonano u 9 pacjentów, natomiast u 52 endoskopię wykonano w trybie pilnym. Ocena poendoskopowa całkowitego ryzyka nawrotu krwawienia i zgonu (skala Rockalla poendoskopowa) wykazała w obu grupach (badanej i porównawczej) „przesunięcie” pacjentów do grupy bardzo wysokiego ryzyka. Niemniej, w grupie porównawczej ryzyko przedendoskopowe nawrotu krwawienia i zgonu było niższe niż w grupie badanej. Niezależnie od stosowanego leczenia nie stwierdzono różnic w ryzyku krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego w grupie badanej. Nie wykazano różnic w wartości skali Rockalla w zależności od miejsca krwawienia.

W trzecim podrozdziale Autorka przedstawia ocenę endoskopową krwawienia w oparciu o skalę Forresta, która pozwala na ocenę ryzyka nawrotu krwawienia poprzez stwierdzenie obecności znamion krwawienia. Uwzględniając podział pacjentów na poszczególne grupy w nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą badaną i porównawczą w kontekście poszczególnych stopni zmodyfikowanej skali Forresta. Takiej różnicy nie wykazano także porównując osoby stosujące klasyczne i nowe leki przeciwkrzepliwe. Nie stwierdzono, aby stosowanie któregośkolwiek leku było związane z aktywnością krwawienia. Aktywność krwawienia oceniana w klasyfikacji Forresta nie wpływała na ilość jednostek koncentratu krwinek czerwonych przetoczonych pacjentom.

Czwarty podrozdział obejmował ocenę krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Główną przyczyną krwawienia w obu analizowanych grupach było powikłanie po polipektomii.

W podrozdziale piątym przeanalizowano techniki endoskopowe zastosowane u analizowanych pacjentów z krwawieniem z przewodu pokarmowego. Techniki endoskopowe zastosowano u 91,5%, a interwencji endoskopowej nie wymagało 8,5%. Techniką endoskopową najczęściej wykonywaną było zakładanie klipsów hemostatycznych. Nie wykazano istotnych różnic w częstości poszczególnych technik endoskopowych pomiędzy grupą badaną i porównawczą. Jednak, w grupie pacjentów stosujących markumar najczęściej zakładano klipsy hemostatyczne, a w grupie leczonych „nowymi lekami” stosowano argonową koagulację plazmową.



SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE

Stosując analizę regresji logistycznej wykazano, że jelitowe przyczyny krwawienia w stosunku do przyczyn przełykowych wiążą się z istotnie mniejszym prawdopodobieństwem stosowania klipsów oraz istotnie wyższym prawdopodobieństwem stosowania argonowej koagulacji plazmowej.

Następnie Doktorantka zamieszcza zdjęcia obrazujące poszczególne techniki endoskopowe. Zdjęcia przedstawiają zmiany w momencie krwawienia. Część zdjęć obrazuje także zmiany oceniane w gastroskopii kontrolnej po leczeniu.

Rozdział następny to **Dyskusja**, w której Autorka w sposób rzeczowy i krytyczny analizuje uzyskane wyniki oraz konfrontuje wyniki badań własnych z wynikami innych badaczy. Lektura tego rozdziału wskazuje na dobrą znajomość trudnego obszaru badań, które stanowią przedmiot rozprawy doktorskiej. Zwraca uwagę na fakt, że w Niemczech latach 2005-2016 ordynowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych wzrosło o 135,8%. Ten wzrost dotyczył głównie nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych. Autorka wnikliwie analizuje rolę czynników ryzyka krwawienia, porównuje wyniki badań dotyczących poszczególnych leków przeciwkrzepliwych i omawia skuteczność i bezpieczeństwo różnych technik endoskopowych zarówno w aspekcie diagnostycznym jak i terapeutycznym,

Rozdział kolejny obejmuje **Wnioski**. Obejmuje on sześć kolejnych wniosków:

1. Najczęstszymi przyczynami krwawienia z GOPP w badanej grupie pacjentów były angiodysplazje oraz wrzody dwunastnicy i żołądka, a z DOPP powikłania po polipektomii.
2. Nie stwierdzono związku pomiędzy rodzajem stosowanych leków przeciwkrzepliwych a miejscem krwawienia z przewodu pokarmowego, a także ryzykiem nawrotu krwawienia z GOPP ocenianym w zmodyfikowanej skali Forresta.
3. Aktywność krwawienia z GOPP oceniana według skali Forresta nie różniła się u pacjentów stosujących markumar w porównaniu do pacjentów stosujących tzw. „nowe” doustne leki przeciwkrzepliwe.
4. Określone w skali Rockalla ryzyko przedendoskopowe nawrotu krwawienia z GOPP i zgonu było wyższe u pacjentów stosujących leki przeciwkrzepliwe w porównaniu do chorych nie otrzymujących tego typu terapii, ale nie różniło się w zależności od stosowanego leku (markumar, tzw. „nowe leki” przeciwkrzepliwe, heparyna).



SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE

5. Oceniane w skali Oakland ryzyko niepomyślnego przebiegu krwawienia z DOPP było wyższe u pacjentów stosujących leki przeciwkrzepliwe w porównaniu do krwawiących chorych nie stosujących tego typu terapii.
6. Stosowanie leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów krwawiących z przewodu pokarmowego nie wpływało na tryb wykonania badania endoskopowego (pilny, planowy) i miejsce hospitalizacji pacjenta (oddział internistyczny, OIT, ICU) w porównaniu do krwawiących z przewodu pokarmowego chorych nie otrzymujących preparatów przeciwkrzepliwych.

Kolejne dwa rozdziały stanowią dobrze skonstruowane **streszczenia** w języku polskim i angielskim.

Ostatni rozdział to **Piśmiennictwo**, zawiera 207 poprawnie, tematycznie dobranych pozycji literaturowych.

Pomimo ciekawego i ambitnego celu badawczego, jaki Autorka postawiła sobie w rozprawie, i poprawności językowej oraz staranności z jaką wykonano pracę doktorską z obowiązku recenzenta pozwolę sobie na kilka uwag dotyczących dysertacji.

Uwagi redakcyjne

1. Analizę pracy utrudnia brak spisu treści, wykazu tabel i rycin oraz fotografii.
2. Opis fotografii obejmuje oznaczenia literowe zdjęć, które nie są niestety na nich umieszczone.

Uwagi merytoryczne

1. W Rozdziale „*Material i metody*” Autorka nie definiuje dokładnie kryteriów włączenia i wyłączenia z badania poza krwawieniem z przewodu pokarmowego.
2. Autorka analizuje poszczególne choroby towarzyszące, stanowiące istotne czynniki ryzyka u pacjentów z krwawieniem z przewodu pokarmowego. Nie wskazuje jednak na podstawie jakich kryteriów choroby te zostały rozpoznane. Wśród chorób znajduje się niewydolność wątroby. Nie opisuje jednak czy jest to niewydolność ostra, czy przewlekła.
3. Ilość wniosków powinna odpowiadać ilości celów. Zatem wniosek 2. i 3. powinny zostać połączone, gdyż odpowiadają celowi 2. Biorąc pod uwagę wniosek 4., to odpowiada on celowi 3. Wniosek 5. dotyczy rokowania w krwawieniu z dolnego



SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE

odcinka przewodu pokarmowego i mógłby także odpowiadać celowi 3., gdyby rozszerzono ten cel o ocenę prognostyczną w skali Oakland, oceniającej niepomysłny przebieg krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego.

4. Wniosek 6. nie odpowiada na postawione przez Autorkę cele, i powinien zostać omówiony w Dyskusji.

Reasumując uważam, że przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarz Adrianny Semeniuk-Grell: „*Ocena częstości i nasilenia krwawień z przewodu pokarmowego u leczonych endoskopowo pacjentów w trakcie terapii przeciwkrzepliwej*” porusza ważne aspekty związane z ryzykiem krwawienia u osób stosujących leczenie przeciwkrzepliwe, szczególnie w obliczu istotnego wzrostu pacjentów wymagających takiego leczenia stosujących nowe leki doustne. Dysertacja stanowi istotne uzupełnienie stanu wiedzy w aspekcie diagnostyki i leczenia krwawień z przewodu pokarmowego u osób poddanych terapii przeciwkrzepliwej. Przedstawione przeze mnie uwagi w żaden sposób nie obniżają wartości merytorycznej rozprawy. Autorka dysertacji wykazała się skrupulatnością, wnikliwością i rzetelnością, jak również bardzo dobrą znajomością warsztatu badawczego i obecnego stanu wiedzy. Na szczególną uwagę zasługuje bogaty materiał zdjęciowy, autorskie ryciny przedstawiające poszczególne etapy niektórych z zastosowanych endoskopowych metod tamowania krwawienia, jak również dokładny opis procedur. W sposób oczywisty ułatwia to czytelnikowi analizę wyników, a jednocześnie świadczy o szerokiej wiedzy Doktorantki w zakresie badań endoskopowych.

Biorąc pod uwagę powyższe, jak również fakt, iż praca spełnia wszystkie warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (t.j. Dz. U. z 2017 r. poz. 1789) 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.), zwracam się do Wysokiego Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie Autorki, lekarz Adrianny Semeniuk-Grell do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Michał Kukła

PL 31-501 Kraków, ul. Mikołaja Kopernika 36,
tel. +(48) 12 424 70 01, fax. +(48) 12 424 74 87
www.su.krakow.pl