



Dr hab. n. med. Ewa Nowakowska-Duńska
Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Ocena

rozprawy doktorskiej lek. Rafała Smolińskiego

pt. Ocena czynników ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego, ze szczególnym uwzględnieniem stosowania leków przeciwzakrzepowych.

Ostre krwawienie z przewodu pokarmowego to jeden z najczęstszych stanów nagłych w gastroenterologii. Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego występuje z częstością szacowaną na 50–170 przypadków / 100 000 ludności / rok. Większość z nich to krwawienia o tak zwanej etiologii nieżyłakowej spowodowane przez wrzód trawienny żołądka i dwunastnicy, nadżerkowe zapalenie błony śluzowej przełyku, żołądka i dwunastnicy, zespół Mallory'ego i Weissa, nowotwory oraz zmiany naczyniowe. Rzadziej występuje krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego z szacowaną roczną częstością 20 – 40 / 100 000 ludności. Krwawienie może być przyczyną zgonu, zwłaszcza u osób starszych oraz pacjentów obciążonych wieloma chorobami towarzyszącymi. Oprócz leczenia ostrego epizodu krwawienia, które powinno być prowadzone w specjalistycznym ośrodku dysponującym odpowiednim sprzętem, ważne jest zapobieganie nawrotowi krwawienia definiowanemu jako ponowne wystąpienie objawów klinicznych.

Należy podkreślić, że dane dotyczące występowania krwawienia z przewodu pokarmowego w populacji polskiej są bardzo skąpe. Do jednej z nielicznych należy praca Baniukiewicza i wsp. pt. *Ostre krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego o etiologii nieżyłakowej – epidemiologia, etiologia i wyniki leczenia w Polsce w 2014 roku* opublikowana przed 2 laty na łamach Gastroenterologii Klinicznej, w której autorzy na podstawie informacji pochodzących z Narodowego Funduszu Zdrowia przeanalizowali częstość hospitalizacji, sposoby leczenia, nawrotowość krwawienia, konieczność przetoczenia krwi oraz wskaźniki śmiertelności spowodowane krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Inne prace dotyczą małych grup chorych, jak prospektywna *Ocena czynników ryzyka u pacjentów leczonych z powodu krwawień z przewodu pokarmowego w Klinice Gastroenterologii Akademii Medycznej im. Profesora Feliksa Skubiszewskiego w Lublinie* autorstwa Barbary Skrzydło-Radomańskiej i Diany Szymańskiej (Medycyna Rodzinna 2006), czy ocena występowania krwawienia w populacji osób po 85 r.ż. w pracy autorstwa Kozieł i wsp.

(*Gastrointestinal bleeding in patients aged 85 years and older*) opublikowanych na łamach Polskiego Przeglądu Chirurgicznego w 2011 roku.

Powyższe fakty uzasadniają znaczenie kliniczne oraz oryginalność i aktualność badań podjętych przez lek. Rafała Smolińskiego pod kierunkiem prof. dr hab. Elżbiety Poniewierki. Przesłana do recenzji monografia pt. *Ocena czynników ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego, ze szczególnym uwzględnieniem stosowania leków przeciwzakrzepowych* posiada typowy dla rozprawy doktorskiej układ i wraz z 47 tabelami i 14 rycinami, piśmiennictwem oraz streszczeniem w języku polskim i angielskim liczy 135 stron.

Doktorant podjął się oceny częstości występowania krwawienia, zarówno z górnego, jak i dolnego odcinka przewodu pokarmowego w dobrze zdefiniowanej grupie chorych oraz podjął próbę identyfikacji czynników ryzyka krwawienia, w tym roli coraz powszechniej stosowanych leków przeciwplatek i przeciwzakrzepowych. O zainteresowaniu Autora zagadnieniami dotyczącymi leków przeciwzakrzepowych może świadczyć fakt, że w 2016 roku był on współautorem artykułu przeglądowego zamieszczonego na łamach *Pediiatrii i Medycyny Rodzinnej* pt. *Przygotowanie pacjentów stosujących leki przeciwzakrzepowe do procedur endoskopowych*.

Wstęp stanowi bardzo dobre wprowadzenie czytelnika w zagadnienia będące przedmiotem pracy i z powodzeniem mógłby stanowić monografię poświęconą zagadnieniom krwawienia z przewodu pokarmowego. Autor wykazuje tu świetne merytoryczne przygotowanie dla podjęcia badań, które są przedmiotem rozprawy doktorskiej i po przedstawieniu podstawowych definicji omawia kolejno epidemiologię i przyczyny krwawienia, znane czynniki ryzyka z uwzględnieniem leków przeciwplatek i przeciwzakrzepowych, metody oceny ryzyka krwawienia i ryzyka incydentu sercowo-naczyniowego oraz skale służące do oceny ciężkości i prognozowania przebiegu krwawienia z przewodu pokarmowego.

Cele pracy zostały przez Doktoranta sformułowane jako:

1. Ocena przyczyn krwawienia z przewodu pokarmowego i częstości ich występowania w badanej populacji
2. Określenie zapadalności na krwawienia z przewodu pokarmowego oraz umieralności i śmiertelności w przebiegu krwawienia z przewodu pokarmowego
3. Ocena występowania wybranych czynników ryzyka krwawienia
4. Ocena znaczenia stosowania leków przeciwplatek i przeciwzakrzepowych jako czynników ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego i charakterystyka grupy pacjentów z krwawieniem,

którzy stosowali leki przeciwzakrzepowe i przeciwpłytkowe

5. Ocena nawrotowości krwawienia z przewodu pokarmowego i czynników ryzyka nawrotu
6. Sformułowanie zaleceń dotyczących profilaktyki pierwotnej i wtórnej krwawień z przewodu pokarmowego.

Praca ma charakter retrospektywny i została oparta na analizie dokumentacji medycznej chorych hospitalizowanych w latach 2016-2017 w Wojewódzkim Szpitalu Podkarpackim w Krośnie. Autor zidentyfikował 411 chorych wypisanych ze szpitala pomiędzy 1 stycznia 2016 roku i 31 grudnia 2017, u których powodem hospitalizacji były objawy krwawienia z przewodu pokarmowego.

Uznanie wzbudza wręcz benedyktyńska dokładność w zgromadzeniu informacji z dokumentacji szpitalnej Oddziału Gastroenterologii, Oddziału Chirurgii, Oddziałów Chorób Wewnętrznych zajmujących się leczeniem chorób układu sercowo-naczyniowego oraz przychodni przyszpitalnych dotyczących zarówno podstawowych danych, jak wiek czy płeć hospitalizowanych chorych, ale przede wszystkim danych klinicznych, dotyczących objawów krwawienia, wybranych na podstawie literatury czynników ryzyka krwawienia, stosowanych leków, współistniejących i przebytych chorób, wyniku badania endoskopowego i wyników badań laboratoryjnych. Doktorant nie ograniczył się tylko do analizy danych, ale podjął się również oceny ryzyka nawrotu krwawienia na podstawie skali Rockalla, ryzyka wystąpienia krwawienia u chorych leczonych przeciwzakrzepowo na podstawie skali HAS-BLED i ryzyka sercowo-naczyniowego na podstawie skali CHA₂DS₂-VASc. Bardzo ciekawy aspekt pracy stanowi analiza zaleceń dotyczących dalszego postępowania po wystąpieniu krwawienia z przewodu pokarmowego u chorych stosujących leki przeciwpłytkowe i/lub przeciwzakrzepowe oraz ocena nawrotów krwawienia i incydentów sercowo-naczyniowych w ciągu 12 miesięcy po zakończeniu hospitalizacji.

Ponieważ Wojewódzki Szpital Podkarpacki w Krośnie jest jedynym szpitalem w powiecie krośnieńskim - wszyscy chorzy w stanach nagłych, w tym z krwawieniem z przewodu pokarmowego, są do niego kierowani. W ten sposób przy założeniu referencyjności szpitala oraz dzięki uzyskaniu danych z Banku Danych Lokalnych dotyczących liczby mieszkańców powiatu krośnieńskiego i miasta Krosna – możliwe było wyciągnięcie przez Doktoranta wniosków dotyczących zapadalności, umieralności i śmiertelności z powodu krwawienia z przewodu pokarmowego w badanej populacji.

W ocenie wyników należy podkreślić, że lek. Rafał Smoliński z wielką pieczołowitością poddał analizie ogromną liczbę surowych danych i pomimo zastosowania prostych testów statystycznych, jak test t-Studenta, test chi-kwadrat, test Kruskala-Wallisa do oceny zależności pomiędzy ocenianymi

parametrami czy test *post-hoc* z wykorzystaniem testu Dunna uzyskał przekonujące rezultaty. W pracy bardzo wartościowa jest próba oceny związków pomiędzy ciężkością krwawienia definiowaną przez stopień niedokrwistości pokrwotocznej a przyczyną krwawienia i czynnikami ryzyka. Co ciekawe, Doktorant nie wykazał istotnych statystycznie związków z występowaniem czynników ryzyka, w tym zwłaszcza ze stosowaniem leków przeciwplatek i przeciwzakrzepowych, ale jak sam wyjaśnia przyczyną tego może być zastosowana metodologia (m.in. Autor celowo zrezygnował z ewentualnego wykorzystania wieloczynnikowego modelu regresji logistycznej do analizy czynników ryzyka krwawienia).

Dyskusja w pracy prowadzona jest w sposób rzeczowy, kompetentny, a jednocześnie zwięzły. Autor biegle porównuje uzyskane przez siebie wyniki badań z danymi literaturowymi. Pozwala na to 98 bardzo starannie dobranych pozycji piśmiennictwa, z których 56% stanowią prace z ostatnich pięciu lat.

Wnioski odpowiadają postawionym 6 celom pracy, chociaż zostały przedstawione w formie punktów, które bezpośrednio z nimi nie korespondują.

Część dysertacji zatytułowana *Zalecenia praktyczne* wykracza poza ramy pracy doktorskiej i stanowi kompendium stanowiące podsumowanie wyników uzyskanych przez Doktoranta oraz danych literaturowych, np. w akapicie dotyczącym znaczenia eradykacji *Helicobacter pylori* w prewencji nawrotów krwawienia, wyboru „najbezpieczniejszego” niesteroidowego leku przeciwzapalnego i jego dawkowania, „najbezpieczniejszego” doustnego leku przeciwkrzepliwego z grupy DOAC, czy stosowania inhibitorów pompy protonowej w ramach profilaktyki powikłań, gdyż zagadnienia te nie były przez Doktoranta analizowane.

Z obowiązku recenzenta przedstawiam kilka uwag, dotyczących m.in. usterek o charakterze językowym, które proponuję uwzględnić w trakcie przygotowywania pracy do druku i które w żadnej mierze nie wpływają na jej ocenę. Są to m.in.:

- błąd w podanym zakresie wieku badanych chorych (str. 29: 20 – 96 lat, str. 39: 20 - 97 lat),
- zbyt drobiazgowo podawanie parametrów statystyki opisowej (np. tab. 10, 11),
- w analizie przetaczania krwi nie znalazłam informacji, jakimi zasadami kierowano się w szpitalu; czy przestrzegano zaleceń dotyczących restrykcyjnej strategii transfuzji ?
- stosowanie określenia *ilość* zamiast *liczba* w stosunku do wartości policzalnych,
- używanie określenia *poziom* anemii zamiast *nasilenie* (*nota bene* Doktorant miejscami używa poprawnego mianownictwa).

W podsumowaniu należy podkreślić zarówno poznawcze, jak i praktyczne aspekty ocenianej pracy. Uważam, że rozprawa doktorska p.t. ***Ocena czynników ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego ze szczególnym uwzględnieniem stosowania leków przeciwzakrzepowych*** spełnia wszystkie 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 (Dz.U. Nr 65, poz. 595 z późn.zm) i mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Dyscypliny Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu **wniosek o dopuszczenie lek. Rafała Smolińskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Katowice, 10 października 2020

Ewa Nowakowska-Dulawa

dr hab. n. med. Ewa Nowakowska-Dulawa
specjalista chorób wewnętrznych
gastroenterolog
3197768