



## RECENZJA

rozprawy lek. **Jana BIŁAWICZA**

na stopień doktora nauk medycznych p.t.

### **” OCENA PROFILAKTYKI PRZECIWKAZRZEPOWEJ STOSOWANEJ u PACJENEK po OPERACJACH GINEKOLOGICZNYCH i CIĘCIACH CESARSKICH”**

Przedstawiona do oceny rozprawa zawarta na 133 stronicach, ilustrowana 8 rycinami i 17 tabelami, poparta 339 pozycjami piśmiennictwa rodzimego i światowego, obejmuje 6 rozdziałów:

1. wstęp,
  2. założenia i cel pracy,
  3. materiał i metody,
  4. wyniki,
  5. dyskusja,
  6. wnioski,
- oraz*
- spis tabel,
  - spis rycin,
  - wykaz stosowanych skrótów,
  - streszczenie w języku polskim,
  - streszczenie w języku angielskim,
  - piśmiennictwo.

W obszernym, 48 stronicowym **WSTĘPIE** składającym się z 5 podrozdziałów i kilkunastu ich części Doktorant szczegółowo omówił:

- fizjologię krzepnięcia krwi,
- odmienności w procesie krzepnięcia u ciężarnych,
- żylną chorobę zakrzepowo – zatorową,
- metody profilaktyki przeciwzakrzepowej,
- rekomendacje i polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żylnych chorób zatorowo – zakrzepowej.

**CELEM** rozprawy była retrospektywna analiza skuteczności stosowanej w Katedrze i Klinice Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu medycznego metody profilaktyki przeciwzakrzepowej w okresie od stycznia do września 2016 r. Badaniami objęto 156 pacjentek, które przebyły operację ginekologiczną i 200 kobiet poddanych cięciu cesarskiemu.

W profilaktyce przeciwzakrzepowej stosowano leki blokujące czynnik Xa – heparyny o niskim ciężarze cząsteczkowym LMWH - enoksaparynę lub nadroparynę, u jednej chorej dalteparinę - w dawkach dostosowanych do masy ciała i sytuacji klinicznej. Leków nie podawano przed zabiegiem operacyjnym, ale wyłącznie po 12 godzinach po operacji i kontynuowano co 24 h co najmniej do momentu wypisania ze szpitala. Kryterium włączenia terapii przeciwzakrzepowej w ginekologii była skala Capriniego – minimum 3 punkty, a w przypadkach cięcia cesarskiego co najmniej 1 duży lub 2 małe czynniki ryzyka według wytycznych polskich z 2012 r.

W grupie 156 kobiet operowanych z powodu chorób ginekologicznych ponad 58 % otrzymywało enoksaparynę , pozostałe osoby ok. 41% nadroparynę a jedna 1,5% dalteparinę.

W grupie 200 kobiet, u których wykonano cięcie cesarskie u 94% stosowano nadroparynę, a u 6% enoksaparynę.

Nie stosowano mechanicznych metod profilaktyki przeciwzakrzepowej.

#### **Oceniano:**

- czynniki ryzyka powikłań zatorowo – zakrzepowych,
- częstość występowania żyłnej choroby zatorowo zakrzepowej w okresie pooperacyjnym /do 3 miesięcy/ i w ciągu kolejnych 2 lat po zabiegu,

ponadto:

- występowanie powikłań krwotocznych i krwiaków rany pooperacyjnej,

a także

- podstawowe parametry morfologii krwi.

Rozdział **WYNIKI** obejmuje:

- skuteczność profilaktyki przeciwzakrzepowej na podstawie liczby powikłań w postaci żyłnej choroby zatorowo – zakrzepowej albo zatoru tętnicy płucnej,

oraz

- bezpieczeństwo stosowanej profilaktyki na podstawie oceny częstości krwawień pooperacyjnych, wystąpienia krwiaków w ranie, zachowania się parametrów morfologii krwi.

Wyniki opracowano **statystycznie** według programu STATA 14,0.SE wykorzystując testy Shapiro – Wilka, t- Studenta, Kruskalla – Wallisa oraz Wilcoxona. Za istotną statystycznie uznano wartość  $p \leq 0,05$ .

**Wybór** tematu dociekań Doktoranta uważam za w pełni uzasadniony. Zwiększone ryzyko rozwoju choroby zatorowo zakrzepowej występuje zarówno w okresie hospitalizacji, jak i po wypisaniu ze szpitala. Często ma ona przebieg niemy.

Autor analizował dokumentację medyczną 356 operowanych pacjentek oraz prowadził wywiady telefoniczne pod kątem skuteczności metod profilaktycznych, występowania powikłań zatorowo – zakrzepowych oraz bezpieczeństwa tych metod.

U żadnej chorej poddanej operacji ginekologicznej nie wystąpiły powikłania w postaci żyłnej choroby zatorowo – zakrzepowej w okresie okołoperacyjnym. Powikłanie to stwierdzono u 1 osoby - 0,64 % po 11 miesiącach po operacji.

Zator tętnicy płucnej wystąpił we wczesnym okresie okołoperacyjnym u 2 poważnie obciążonych zdrowotnie chorych - 1,28% .

Profilaktyka przeciwzakrzepowa była bezpieczna: u żadnej pacjentki po operacji ginekologicznej nie wystąpiło krwawienie w czasie do 3 miesięcy. U 1 – 0,64% powstał krwiak w ranie pooperacyjnej.

Odsetek objawów niekorzystnych ocenianej metody postępowania przeciwzakrzepowego nie wykracza poza granice błędu statystycznego

Analiza retrospektywna wyników badań profilaktyki przeciwzakrzepowej stosowanej w Katedrze Ginekologii i Położnictwa Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego była wnikliwa i rzetelna. Wybrane metody oceny statystycznej były wielopoziomowe i w pełni potwierdziły prawidłowość klinicznej analizy badań.

W 30 stronicowej **Dyskusji** Autor szeroko omówił ocenianą metodę profilaktyki przeciwzakrzepowej, zarówno w operacjach ginekologicznych, jak i po cięciu cesarskim. Wykazał jej wady i zalety, a także ewentualne niekorzystne następstwa. Porównał obserwacje własne z doniesieniami polskimi i światowymi. Na szczególne podkreślenie zasługuje umiejętność krytycznej oceny badań własnych i poczynionych obserwacji.

Badania kliniczne i ich analiza statystyczna upoważniły doktoranta do wyciągnięcia następujących **WNIOSKÓW**

1. Farmakologiczna profilaktyka przeciwzakrzepowa stosowana u kobiet, u których wykonano jest cięcie cesarskie była skuteczna i bezpieczna
2. Stosowana u pacjentek operowanych z powodu schorzeń ginekologicznych profilaktyka przeciwzakrzepowa była skuteczna i bezpieczna
3. Korzyści terapeutyczne znacząco przeważają nad ryzykiem działań niepożądanych w postaci zakrzepicy żył głębokich albo zatoru tętnicy płucnej

**PIŚMIENNICTWO** ułożone w kolejności cytowań obejmuje 339 pozycji, w większości anglojęzycznych, 2 skandynawskie, 1 niemiecką, 1 japońską, 1 z Taiwanu, 1 włoską, 12 pozycji rodzimych; 1 podręcznik i 3 charakterystyki produktu. Większość przytaczanych prac pochodzi z ostatniego 20-lecia, 5 z ubiegłego wieku, najstarsza z 1984 roku.

Z obowiązku recenzenta zgłaszam **UWAGI KRYTYCZNE I Dyskusyjne**

Zastrzeżenia budzi niejednorodność wdrożonej profilaktyki przeciwzakrzepowej: stosowano 3 różne heparyny o niskim ciężarze cząsteczkowym LMWH blokujące czynnik Xa o niejednorodnej budowie cząsteczki, nieco odmiennej farmakodynamice i farmakokinetyce; również niejednakowy był proces frakcjonowania i oczyszczania. Doktorant zwrócił również na to uwagę na str. 95 dyskusji.

Ponadto odsetek pacjentek u których zastosowano enoksaparynę, bądź nadroparynę był odmienny w obu ocenianych grupach: operacji ginekologicznych i cięcia cesarskiego. Interesujące byłoby porównanie skuteczności działania i bezpieczeństwa tych 2 najczęściej stosowanych leków przeciwzakrzepowych w podobnych zabiegach operacyjnych i zbliżonych liczbowo grupach.

Za zbędne uważam włączenie do badań dalteparyny, była ona użyta tylko u 1 chorej.

Wstępna, teoretyczna część dysertacji jest bardzo rozbudowana zajmuje aż 63 stronicie co stanowi 54%, a przy uwzględnieniu piśmiennictwa - 48% tekstu. Jest właściwie pracą poglądową na temat procesu krzepnięcia, żyłnej choroby zatorowo – zakrzepowej i farmakologii różnych leków przeciwzakrzepowych, nie badanych przez autora i nie stosowanych profilaktycznie w Katedrze Ginekologii i Położnictwa WUM.

Utrudnia czytanie pracy posługiwanie się przez Doktoranta prawie wyłącznie skrótami nazw towarzystw naukowych, nazw leków, jednostek chorobowych, czynników uczestniczących w różnorodnych procesach fizjologicznych, i t.p.

Wnioski powinny być przedstawione bardziej zwięźle, wyodrębnione w punktach.

Błędy stylistyczne i edytorskie omówiono z Doktorantem.

Powyższe uwagi nie umniejszają wartości dysertacji.

Pracę lek. Jana BIŁAWICZA oceniam pozytywnie. Temat rozprawy dotyczy palącego problemu powikłań zatorowo- zakrzepowych, jakie mogą powstać w określonych stanach chorobowych, lub fizjologicznych, jakim jest ciąża, w wyniku interwencji, chirurgicznej, unieruchomienia po operacji, odwodnienia, otyłości i szeregu innych czynników. Niejednolity system profilaktyki przeciwzakrzepowej, stosowanie różnych leków i metod, tak w Polsce, jak i w świecie, sprawia, że pożądane byłoby ustalenie uporządkowanego, prostego sposobu postępowania w okresie okołoperacyjnym.

**Wybór** tematu rozprawy jest właściwy.

**Założenia i cel pracy** sprecyzowane zostały jasno.

**Sposób oceny** profilaktyki przeciwzakrzepowej w operacjach ginekologicznych i cięciu cesarskim opracowano właściwie i skrupulatnie.

**Wyniki** opracowano rzetelnie z poparciem rozbudowanej analizy statystycznej.

W **dyskusji** Doktorant omawia spostrzeżenia własne i porównuje je z doniesieniami z piśmiennictwa medycznego. Odnosi się krytycznie do niektórych aspektów pracy, co uważam za cenne.

**Wnioski** wynikają logicznie z analizy klinicznej i statystycznej badań.

Imponuje liczba cytowanych prac -339.

Autor wykonał iście syzyfową pracę analizując dokumentację medyczną 356 operowanych pacjentek oraz prowadząc wywiady telefoniczne.

**Zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o nadanie  
lekarzowi Janowi BIŁAWICZOWI stopnia doktora nauk medycznych**

**Elżbieta SOKÓŁ – KOBIELSKA**

  
prof. dr hab. n. med  
Elżbieta SOKÓŁ-KOBIELSKA  
Specjalista anesteziologii  
i intensywnej terapii

Warszawa, dnia 02.09.2022 r.

**WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY**  
**MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW**  
**Rada Dyscypliny Nauk Medycznych**

„ Rozprawa doktorska lek. Jana BIŁAWICZA spełnia warunki określone w art. 13 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.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.)”

1313750  
DZIEKI  
Specjalista anestezjologii  
i intensywnej terapii  
Ewa Kobielska  
Specjalista anestezjologii  
i intensywnej terapii