

KLINIKA PERINATOLOGII,

I KATEDRA GINEKOLOGII I POŁOŻNICTWA UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W ŁODZI

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jarosław Kalinka

94-029 Łódź, ul. Wileńska 37, tel/fax + 48 42 680 46 24,

e-mail: j.kalinka@csk.am.lodz.pl site: www.umed.lodz.pl



UNIWERSYTET
MEDYCZNY
W ŁODZI

UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI
Klinika Perinatologii
I Katedra Ginekologii i Położnictwa
94-029 Łódź, ul. Wileńska 37
tel. (42) 686-83-80, fax (42) 686-04-71

Łódź, 26. 07. 2019r.

Recenzja rozprawy doktorskiej pt. „Ocena wpływu siarczanu magnezu na krążenie płodowo-łożyskowe w zagrażającym porodzie przedwczesnym“

lekarza Pawła Tomasika

z I Kliniki Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lekarza Pawła Tomasika dotyczy zastosowania siarczanu magnezu w zagrażającym porodzie przedwczesnym i oceny jego wpływu na krążenie w jednostce maczyno-płodowej. Obecnie większość towarzystw naukowych rekomenduje zastosowanie cyklu steroidoterapii u pacjentek z zagrażającym porodem przedwczesnym pomiędzy 24 a 34 tygodniem ciąży. Pomimo niewątpliwych wielu korzyści dla płodu wynikających z podania matce sterydów w zagrażającym porodzie przedwczesnym należy pamiętać o potencjalnym wpływie tych leków na krążenie krwi w jednostce maczyno-płodowej co może przekładać się m.in.: na zmianę charakteru zapisów kardiologicznych (KTG) czy też parametrów oceniających przepływ krwi w naczyniach płodu, łożyska i matki. Przeprowadzone dotychczas badania analizujące wpływ podawania steroidów na parametry dopplerowskie przepływu w tętnicach pępowinowych, środkowych mózgu płodu czy też w tętnicach macicznych u matki potwierdzają, iż śródcieżowe podawanie sterydów może krótkoterminowo mieć wpływ zarówno na zapis KTG (np. zawężenie oscylacji) jak i na wartości wskaźników przepływów krwi w

omawianych naczyniach, a to z kolei może mieć decydujące znacznie kliniczne przy podejmowaniu decyzji o dalszych losach ciąży.

W ostatnich latach wprowadzono nową interwencję farmakologiczną w ciążach bezpośrednio zagrożonych wystąpieniem porodu przedwczesnego polegającą na podawaniu matce dożylnego wlewu z siarczanem magnezu w celu tzw. neuroprotekcji u płodu. Dotychczas jednak nie ma jednoznacznych badań określających wpływ podaży siarczanu magnezu na wartości przepływów w krążeniu maczyno – płodowym co sprawia, że temat wybrany przez Doktoranta wydaje się być bardzo aktualny oraz ważny z punktu widzenia klinicznego.

Praca doktorska lekarza Pawła Tomasika posiada typowy układ rozprawy doktorskiej i liczy 86 stron. Poparta jest piśmiennictwem zawierającym 70 pozycji literaturowych z ostatnich lat, w przeważającej większości anglojęzycznym (jedynie dwie pozycje polskiego autorstwa). Piśmiennictwo jest adekwatne i świadczy o umiejętności selekcjonowania istotnych informacji związanych z podjętym tematem badań. Do pracy dołączone jest streszczenie w języku polskim i angielskim. Tekst uzupełniony został 27 tabelami oraz 18 rycinami w przejrzysty i obrazowy sposób przybliżającymi analizowany problem medyczny i ilustrującymi wyniki badań. Do pracy dołączony jest także wykaz zastosowanych skrótów.

Pierwszym rozdziałem rozprawy jest wstęp, złożony z czterech podrozdziałów zatytułowanych: poród przedwczesny, zastosowanie steroidów w porodzie przedwczesnym, neuroprotekcyjne zastosowanie siarczanu magnezu w zagrażającym porodzie przedwczesnym oraz metody monitorowania dobrostanu płodu. Podrozdziały te ułożone są w logiczną całość, która dokładnie omawia całość zagadnienia i problemy kliniczne, którymi zajął się Doktorant. We wstępie zawarte są zarówno podstawowe wiadomości, jak i szczegółowe informacje świadczące o dużej znajomości problemu klinicznego podjętego przez Doktoranta.

Szczególnie istotnym i dobrze opracowanym jest ten fragment wstępu, w którym Autor omawia złożoność patofizjologii porodu przedwczesnego oraz podsumowuje i porównuje dotychczasowe badania nad wpływem steroidów na wartości przepływów w naczyniach maczyno- płodowych w kolejnych godzinach po ich zastosowaniu. Autor w równie uważny sposób analizuje badania nad wpływem siarczanu magnezu na szeroko pojęty dobrostan płodu, podkreślając jednocześnie brak jednoznacznych danych oceniających wpływ siarczanu magnezu w ciążach niepowikłanych stanem przedrzucawkowym. W dalszej części Doktorant omawia metody monitorowania stanu płodu w czasie ciąży w tym znaczenie ultrasonograficznych wskaźników przepływu krwi (PI, PSV, wskaźnik CPR i inne) w naczyniach płodu, łożyska i matki. Autor podkreśla złożoności problemu interpretacji otrzymanych danych z literatury w świetle niejednoznacznych i czasami trudnych do porównania doniesień światowych. Ostatni fragment wstępu w sposób przejrzysty oddaje skalę problemu klinicznego, z jakim zechciał się zmierzyć Doktorant.

W tej części pracy występują pojedyncze błędy językowe np. „inetrpretacja” zamiast „interpretacja” na stronie 7; „deksamethazon” zamiast „deksametazon” strona 17 czy brak spacji „przepływu” - strona 22.

Cel pracy przedstawiony został w pięciu punktach. Na uwagę zasługuje podjęcie próby porównania wpływu śródciażowego podania siarczanu magnezu na przepływy krwi w jednostce maczyno-

płodowej i przepływu krwi tętnicach macicznych u ciężarnych z zagrażającym porodem przedwczesnym oraz w podgrupach z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu (FGR). Cel piąty jest celem z jednej strony bardzo ambitnym jak na zakres przy doktorskiej i niestety bardzo trudnym do poprawnego zrealizowania.

Materiał i metody stosowane w pracy zostały opisane w rozdziale trzecim. Niestety, metoda zastosowana przez Doktoranta budzi moje duże wątpliwości. Badanie miało charakter prospektywny i randomizowany i objęło 58 ciężarnych w wieku od 22 do 45 lat, hospitalizowanych w I Klinice Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, które zakwalifikowano do steroidoterapii „celem stymulacji dojrzałości płuc płodu” z powodu podwyższonego ryzyka porodu przedwczesnego w okresie od czerwca 2013r. do lutego 2015r. Stwierdzenie Doktoranta, że steroidoterapię zastosowano w celu stymulacji płuc płodu jest jednak dużym uproszczeniem ze względu na dużo szerszy zakres działania sterydów w ciąży i powinno być zmienione. Doktorant przedstawia, że do badania włączono ciężarne zagrożone porodem przedwczesnym, samoistnym jaki i jatrogennym, związanym z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu (FGR). Nie podaje jednak przyjętej definicji zagrażającego porodu przedwczesnego czyli np. występowania czynności skurczowej, długości szyjki macicy oraz zmian szyjki macicy. „Przedwczesne skracanie się części pochwowej” przyjęte przez Doktoranta jako substytut definicji zagrażającego porodu przedwczesnego jest nieprecyzyjne i niewiele mówi o faktycznym występowaniu zagrażającego porodu przedwczesnego i powinno być odpowiednio uzupełnione i rozszerzone zgodnie z ogólni przyjętymi definicjami. Nie do końca też rozumiem co znaczy pojęcie „ciężarne zagrożone jatrogennym porodem przedwczesnym związanym z zahamowaniem wzrastania wewnątrzmacicznego płodu”? Po pierwsze lepsza nazwa to wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu (FGR), po drugie Autor nie podaje przyjętej definicji FGR, a po trzecie jaki jest uzasadnienie włączenia tak specyficznej grupy pacjentek z FGR do grupy badanej szczególnie biorąc pod uwagę, że u pacjentek z FGR często występują nieprawidłowości w przepływie krwi w jednostce maciczno-łożyskowej, które to przepływy krwi podlegają ocenie w niniejszej pracy? Według mnie do realizacji celu 1 i 2 powinno zakwalifikować się pacjentki bez FGR. Pewne wątpliwości budzi także zastosowanie sterydów u kobiet z FGR. Ta grupa pacjentek definitywnie powinna być szczegółowo opisana przez Doktoranta oraz scharakteryzowana tak, aby jej włączenie do całej grupy badanej nie powodowało wątpliwości co do wpływu FGR na otrzymane wyniki przepływów krwi w badanych naczyniach.

Doktorant do badania zakwalifikował pacjentki między 24 a 34 tygodniem ciąży. Wątpliwości budzi fakt włączenie do grupy z siarczanem magnezu pacjentek po 32 tygodniu ciąży, jako że zgodnie z rekomendacjami siarczan magnezu powinien być podawany jedynie do 32 tygodnia ciąży. W opisie badanej populacji brak informacji o innych lekach stosowanych w czasie badania np. tokolizie. Zastosowanie tokolityków może również mieć potencjalny wpływ na przepływ krwi i powinno być bezwzględnie przez Doktoranta odnotowane. Czy w badaniu znalazły się pacjentki z tokolizą, jeśli tak to ile i w jakiej grupie, jeśli nie to dlaczego oraz czy były pacjentki z tokolizą które zakwalifikowano jednocześnie do podawania siarczanu magnezu. Te kwestie powinny także zostać szczegółowo przez Doktoranta wyjaśnione w tej części pracy.

Pacjentki zostały losowo podzielone na dwie grupy; grupa badana otrzymała kurs steroidoterapii w postaci deksametazonu w dawkach 4x 6mg co 12g z następowym wlewem siarczanu magnezu (po trzeciej dawce deksametazonu włączono 4,0g MgSo4), grupa kontrolna otrzymała jedynie kurs steroidoterapii. Po leczeniu pacjentki miały wykonane badanie ultrasonograficzne; oceniano anatomię i biometrię oraz wskaźniki przepływów w naczyniach pępowinowych, tętnicy środkowej mózgu oraz tętnicach macicznych. Ciężarne oceniano ultrasonograficznie przed rozpoczęciem leczenia oraz trzy godziny po zakończeniu wlewu z siarczanu magnezu a grupa kontrolna oceniana była po pięciu godzinach. Dawka siarczanu magnezu i czas jego podawania różni się od standardowych dawek i czasu podawania tego leku w ramach neuroprotekcji – czy Autor może wyjaśnić dlaczego? Brakuje mi również uzasadnienia wyboru zastosowanego sterydu, jak również rozszerzenia badania o ocenę wartości przepływów w kolejnych odstępach czasowych od podania leczenia siarczanem np. 24 i 48 godzin po włączeniu leku.

Doktorant określił kryteria włączające – absolutnie rozwinięcia i uszczegółowienia wymaga punkt 6 - nie podał jednak kryteriów wykluczenia z badania.

W dalszej części pracy autor przedstawia bardzo obszerną charakterystykę całej badanej grupy, brakuje mi jednak szczegółowej charakterystyki dla podgrupy matek z FGR, co jak pisałem wyżej, jest niezwykle istotne w późniejszej interpretacji wyników. Proponuje także zmienić enigmatyczny podpis na stronie 29 „waga przed ciążą” i zastąpić poprawnym „masa ciała ciężarnej przed ciążą”.

Metody statystyczne zostały właściwie dobrane.

Następnie Doktorant przedstawia i omawia uzyskane przez siebie wyniki. Ta część pracy podzielona jest na 8 podrozdziałów. Kolejno Autor omawia zmiany w zakresie indeksu pulsacji w tętnicy środkowej mózgu, tętnicy pępowinowej i tętnicy macicznej lewej; następnie analizuje zmiany we wskaźnikach dopplerowskich w zależności od szacowanej masy płodu oraz wyniki okołoporodowe. Wyniki zaczyna stwierdzenie, że w grupie badanej pacjentek z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu (FGR) było 28% w przeciwieństwie do grupy kontrolnej, w której takich pacjentek było aż 45%. Jak Autor wytłumaczy tak dużą różnicę pomiędzy badanymi grupami biorąc pod uwagę przeprowadzoną uprzednio randomizację? Czy według Doktoranta fakt, że prawie połowa (45%) pacjentek w grupie kontrolnej to pacjentki z FGR (jak ciężką – brak wyników) nie wpływa na otrzymane i analizowane przez Doktoranta wyniki? Jeszcze raz zwrócę uwagę, że w moim przekonaniu ta grupa pacjentek z FGR nie powinna być włączona do całej populacji badanej jeśli Doktorant chciał poprawnie zrealizować cel 1 i 2. Doktorant stwierdził, że cykl steroidoterapii może powodować zmniejszenie wartości indeksu pulsacji w tętnicy pępowinowej, a dodatkowe zastosowanie siarczanu magnezu może te zmiany niwelować. Nie stwierdził wpływu podawanych leków na przepływ krwi w tętnicy środkowej mózgu. Nieco nieoczekiwanym są uzyskane przez Doktoranta wyniki indeksu pulsacji w tętnicy macicznej lewej (brak zmian) i prawej (obniżenie indeksu pulsacji). Ich prawidłowa interpretacja wymagałaby analizy wielu dodatkowych danych o których zresztą jest mowa w Dyskusji, ale niestety Doktorant nie przedstawia danych dotyczących charakterystyki badanej populacji m.in.: umiejscowienie łożyska, występowanie nadciśnienia tętnicze, AFI i inne co uniemożliwia taką analizę.

Autor nie odnotował istotnych różnic w wartościach wskaźników dopplerowskich przepływu krwi w grupie z FGR i bez FGR poza MCA PSV. Jak Autor wytłumaczy brak różnic w wartościach wskaźników dopplerowskich przepływu krwi w obu tych grupach szczególnie biorąc pod uwagę, że matki z FGR miały podawane sterydy w związku, jak rozumiem, z dużym nasileniem FGR stanowiącym konieczność przygotowania ich płodów do przedwczesnego rozwiązania ciąży.

Wyników okołoporodowe wskazują, że w grupie badanej 16,7% procent urodziło przed 37 tygodniem ciąży, a w grupie kontrolnej aż 29% czyli prawie dwukrotnie więcej – jakie Doktorant ma wytłumaczenie tego faktu? Doktorant przedstawia porównanie wyników okołoporodowych w sposób właściwy. Na uwagę zasługuje zilustrowanie opracowania wyników poprawnie wykonanymi i czytelnymi tabelami oraz wykresami ze starannie opracowaną szatą graficzną w pełni ułatwiającą ich interpretację.

Porównanie występowania zaburzeń neurologicznych i zaburzeń motoryki u badanych dzieci w wieku lat 2 uzyskano drogą telefoniczną lub mailową. Wydaje mi się, że taka metoda uzyskania informacji może być jednak obciążona dużym błędem i powinna stanowić nie jeden z celów pracy, ale ewentualnie jej ciekawe uzupełnienie.

W Dyskusji Autor szczegółowo i wszechstronnie omawia uzyskane przez siebie wyniki w kontekście innych, w znakomitej większości najnowszych doniesień. Ciekawym rozwiązaniem jest podział dyskusji na trzy części. Pierwsza część, najobszerniejsza, ocenia wpływ podawania steroidów i siarczanu magnezu u ciężarnych z zagrażającym porodem przedwczesnym na wskaźniki przepływu krążenia maczyno-płodowego. Druga część ocenia wpływ podawania steroidów i siarczanu magnezu u ciężarnych z zagrażającym porodem przedwczesnym na wskaźniki przepływu w tętnicach macicznych. Ostatni fragment porównuje wpływa siarczanu magnezu i steroidoterapii u płodów z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrostu, zarówno w zakresie przepływów w tętnicy środkowej mózgu, tętnicy pępowinowej i tętnicach macicznych. Doktorant z ostrożnością interpretuje wyniki własnej pracy i w logiczny sposób tłumaczy przyczyny istniejących rozbieżności w literaturze.

Autor w jasny sposób potrafi uzasadnić przyczyny różnic pomiędzy swoimi wynikami a wynikami innych autorów. Sposób prowadzenia dyskusji i trafność zastosowanych cytowań świadczy o dobrej orientacji Autora w temacie oraz o zdolności do jasnego, precyzyjnego formułowania myśli. W dyskusji autor uzasadnia konieczność połączenia badania kardiologicznego i oceny przepływów w badaniu ultrasonograficznym jako nieodzowny element przy podejmowaniu prawidłowych decyzji klinicznych. Na stronie 74 Doktorant nie ustrzegł się jednak błędu: „nieistotna statystycznie” pisze się według mnie razem a nie: "nie istotna statystycznie" jak jest w tekście.

Praca doktorska lek. med. Pawła Tomasika podsumowana jest 5 wnioskami. Pierwsze cztery wnioski związane są z postawionymi celami i są odzwierciedleniem wyników pracy. Wnioski są czytelne, spójne logicznie i mam nadzieję, że po uwzględnieniu moich uwag dotyczących metody, mogą być w przyszłości przydatne w praktyce klinicznej. Wniosek piąty traktuje jako cenne uzupełnienie wyników okołoporodowych.

Warto zaznaczyć, iż opisywane badanie wydaje się być jedną z pierwszych prac analizujących zmiany w krążeniu płodowo-łożyskowym po zastosowaniu połączenia sterydów i siarczanu magnezu u kobiet z zagrażającym porodem przedwczesnym..

Reasumując stwierdzam, że przedmiot prowadzonych badań, prezentacja wyników, rzeczowość dyskusji oraz uzyskane wnioski rozprawy doktorskiej lek. med. Pawła Tomasika upoważniają mnie do stwierdzenia, iż przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska 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 póź.zm)". Mam zatem zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie pozytywną recenzję pracy i prosić Wysoką Radę o dopuszczenie lek. Pawła Tomasika do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



KIEROWNIK
Kliniki Perinatologii
I Katedra Ginekologii i Położnictwa
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Prof. dr hab. n. med. Jarosław Kalinka