UCK WUM

UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE
WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO
Dziecięcy Szpital Kliniczny
im. Józefa Polikarpa Brudzińskiego w Warszawie

ODDZIAŁ KLINICZNY POŁOŻNICTWA, PERINATOLOGII,
GINEKOLOGII i ROZRODCZOŚCI

Warszawa, 16.08.2024

dr hab. n. med. Przemysław Kosiński
Klinika Położnictwa, Perinatologii, Ginekologii i Rozrodczości
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Dziekan
Wydziału Nauk o Zdrowiu
prof. dr hab. Alina Borkowska

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Wojciecha Flisa:

„Porównanie skuteczności klinicznej dwóch schematów preindukcji i indukcji porodu opartych na doustnych analogach prostaglandyny E1 oraz cewniku jednobalonowym Foley'a u pacjentek w ciąży donoszonej"

Poród jest jednym z najważniejszych momentów w życiu zarówno matki, jak i dziecka. Zadaniem nowoczesnej medycyny perinatalnej jest zagwarantowanie, aby to wyjątkowe wydarzenie przebiegło bezpiecznie, a jego efektem było szczęśliwe macierzyństwo. Niemniej jednak, nie każda ciąża przebiega w sposób fizjologiczny. To właśnie w tych sytuacjach interwencja położnika może okazać się niezbędna, aby poród zakończył się żywym urodzeniem noworodka w dobrym stanie ogólnym. To niebywałe, że postęp nauk medycznych pozwala obecnie na przeprowadzanie operacji ginekologicznych z użyciem technik robotycznych, pozwalających na osiągnięcie niewyobrażalnej dotąd precyzji, a genetyczna diagnostyka prenatalna osiągnęła możliwości sekwencjonowania całego eksomu płodu. Z drugiej jednak strony, wydaje się, że wciąż poszukujemy odpowiedzi na znacznie prostsze problemy i znacznie częściej pojawiające się pytania kliniczne. Przykładem jest konieczność zaplanowania porodu jeszcze przed osiągnięciem dojrzałości szyjki macicy lub w sytuacji, gdy kontynuowanie ciąży mogłoby wiązać się z większym ryzykiem dla matki lub dziecka. Niestety dostępne metody indukcji i preindukcji porodu są bardzo niedoskonałe, pomimo że nawet jedna na pięć kobiet ciężarnych wymaga zabiegu indukcji porodu. Odsetek indukcji porodów może się różnić w zależności od kraju, szpitala, a nawet regionu. W wielu krajach rozwiniętych jest to jedna z najczęstszych procedur położniczych. Na przykład, w Stanach Zjednoczonych szacuje się, że około 30%

porodów jest indukowanych. W Polsce również z roku na rok więcej porodów odbywa w wyniku indukcji, co świadczy o świadomym planowaniu bezpiecznego dla matki i dziecka porodu. W każdej sytuacji, gdy spodziewana korzyść z porodu jest większa niż kontynuowanie ciąży – należy rozważyć indukcję porodu. Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników wyszczególnił szereg klasycznych wskazań medycznych do indukcji porodu, na przykład: ciąże po ukończonym 41 tygodniu, przedwczesne odpływanie płynu owodniowego > 37 tygodnia ciąży, hipotrofia płodu, cukrzyca ciężarnych, nadciśnienie tętnicze, stan przedrzucawkowy oraz cholestaza ciężarnych. W tych oraz w wielu innych sytuacjach, niezbędne jest zaplanowanie preindukcji i indukcji porodu oraz wybór najlepszej, najbezpieczniejszej i najskuteczniejszej metody.

Niestety pomimo ogromnego postępu w medycynie, farmakologii i technologii – nie opisano dotychczas idealnej metody preindukcji porodu, pomimo że jest to jedna z podstawowych procedur w położnictwie. Taka sytuacja bez wątpienia może prowadzić do rozczarowania i pojawienia się potrzeby wyznaczania nowych kierunków badań w tym temacie.

Wobec aktualnej i istotnej z klinicznego punktu widzenia tematyki, jaką w szerokim pojęciu stanowi preindukcja oraz indukcja porodu, badania przeprowadzone przez lek. Wojciecha Flisa ciekawie wpisują się w dotychczasowe opracowania w tej dziedzinie oraz posiadają ciekawą wartość poznawczą.

Doktorant jasno wyodrębnił cel swojej Dysertacji i określił go jako porównanie dwóch metod preindukcji i indukcji porodu: opartej na doustnych analogach prostaglandyny E1 oraz cewnika Foley'a, a w szczególności wyróżnił cele pierwszorzędowe i drugorzędowej swojej pracy:

1. Porównanie odsetka porodów pochwowych po zastosowaniu schematu mechanicznej indukcji porodu (cewnik Foley'a) oraz farmakologicznej indukcji porodu (doustne analogi prostaglandyny E1).

2. Porównanie odsetka cięć cesarskich (z uwzględnieniem wskazań do operacyjnego ukończenia ciąży) po zastosowaniu schematu indukcji porodu z cewnikiem Foley'a oraz doustnymi analogami prostaglandyny E1.

3. Ocena konieczności stosowania dożylnego wlewu z oksytocyną w zależności od zastosowanej metody preindukcji porodu.

4. Ocena zapotrzebowania na analgezję śródporodową w zależności od danej metody indukcji porodu.

5. Ocena czasu od zastosowania konkretnego protokołu do czynności skurczowej oraz porodu.

6. Ocena obrażeń dróg rodnych oraz szacowana okołoporodowa utrata krwi w zależności od zastosowanego protokołu preindukcji porodu

7. Ocena stanu urodzeniowego noworodka w zależności od zastosowanego schematu preindukcji porodu.

8. Porównanie odsetków pochwowych porodów zabiegowych w zależności od zastosowanego protokołu indukcji porodu.

9. Ocena występowania działań niepożądanych w zależności od zastosowanego schematu preindukcji porodu.

Rozprawa doktorska lek. Wojciecha Flisa ma układ typowy dla tego rodzaju opracowań. Składa się na nią 90 stron tekstu, 19 tabel i 2 ryciny. Rozprawa napisana jest jasno, pod względem redakcyjnym nie budzi zastrzeżeń.

We „Wstępie" Autor przedstawia w sposób zrozumiały i szczegółowy zagadnienia związane z historią preindukcji oraz indukcji porodu. Opisane są także współczesne metody indukcji porodu oraz omówiona została skala dojrzałości szyjki macicy zaproponowana po raz pierwszy w 1964 roku przez Profesora Edwarda Bishopa. Szczególnie ważny element tej części Dysertacji stanowi dokładne wyjaśnienie mechanizmów biologicznych dojrzewania szyjki macicy (oraz czynników mających na ten proces wpływ) oraz histologia szyjki macicy. Uważam tę część Dysertacji za bardzo ciekawą, ale jednocześnie bardzo wymagającą z punktu widzenia znajomości literatury oraz wiedzy teoretycznej, którą Doktorant bez wątpienia posiada. Dokładne omówienie tych zagadnień oraz mechanizmów

dojrzewania szyjki macicy w porodzie fizjologicznym pozwala na zrozumienie sposobu działania poszczególnych metod preindukcji oraz indukcji porodu i stanowi doskonały wstęp teoretyczny dla dalszych rozważań i analiz.

Kolejny rozdział to „Cele i hipotezy badawcze", w którym Doktorant postawił sobie dwa cele pierwszorzędowe oraz siedem celów drugorzędowych swojej pracy - ich wymowa jest jasna i konkretna, a konstrukcja prawidłowa. W dalszych częściach pracy doktorskiej lek. Wojciech Flis przedstawia uzyskane przez siebie dane, które korespondują z zaplanowanymi celami i hipotezami badawczymi.

Materiał pracy obejmuje grupę 200 pacjentek przebywających w Oddziale Położniczo-Ginekologicznym Szpitala św. Wojciecha w Gdańsku, COPERNICUS Podmiot Leczniczy Spółka z o.o. w okresie od 10 listopada 2023 do 15 lutego 2024 roku, u których zastosowano preindukcję porodu z wykorzystaniem cewnika Foley'a lub doustnych analogów prostaglandyny E1. Badanie przeprowadzono z randomizacją w stosunku 1:1 (100 pacjentek poddanych preindukcji cewnikiem Foley'a oraz 100 pacjentek, u których zastosowano doustne analogi prostaglandyny E1).

Kryteria włączenia do badania, jak i wyłączenia z niego, zostały prawidłowo określone i szczegółowo przedstawione w Tabeli 1. Prawidłowo opisano również metody, jakie zastosowano w trakcie badania. Opisane zostały także metody statystyczne, które zostały użyte w trakcie prowadzenia analizy uzyskanych wyników.

W rozdziale pt. „Wyniki" Autor analizował szereg parametrów w obydwu grupach badanych, między innymi: dane demograficzne (wiek, BMI, rodność), analiza wskazań do preindukcji, czy czas od zastosowania danej metody preindukcji do porodu. Każdy z analizowanych parametrów został opisany i zilustrowany graficznie w postaci tabeli, dzięki czemu udało się Doktorantowi w sposób przejrzysty uporządkować uzyskane wyniki. Warto podkreślić, że zarówno opisowa, jak i graficzna forma przedstawienia wyników nie budzą wątpliwości recenzenta i w pełni korespondują z postawionymi uprzednio celami pracy.

W rozdziale pt. „Dyskusja" Autor komentuje uzyskane przez siebie wyniki i analitycznie się do nich odnosi. Bardzo ważnym aspektem analizowanym przez Doktoranta jest ocena skuteczności obydwu

metod preindukcji porodu, co stanowiło pierwszorzędowy cel pracy. Lekarz Wojciech Flis oceniał czy zastosowanie któregoś ze schematu preindukcji porodu wiąże się z gorszymi wynikami położniczymi. Uznał, że zarówno preindukcja cewnikiem Foley'a oraz doustnymi analogami prostaglandyny E1 wykazują taką samą skuteczność kliniczną, a żadna z metod nie wiąże się z większym ryzykiem cięcia cesarskiego (19% w każdej z grup). Zastosowanie metody farmakologicznej wiąże się jednak z szybszym porodem (64% pacjentek rodzi w pierwszych 24 godzinach od zastosowania), w porównaniu do metody mechanicznej preindukcji (34% pacjentek rodzi w pierwszych 24 godzinach od założenia cewnika Foley'a). Są to niewątpliwie ważne różnice, które Doktorant wziął pod uwagę jako wnioski ze swoich obserwacji. Rozdział pt. „Dyskusja" niezbicie świadczy o dojrzałości naukowej Doktoranta, który z pełną swobodą konfrontuje uzyskane przez siebie wyniki z danymi z literatury światowej. Bardzo podoba mi się także sposób dyskusji uzyskanych przez Doktoranta wyników, gdy różnią się od tych dostępnych w literaturze – świadczy to o szerokim spojrzeniu na temat, ostrożności naukowej oraz pragnieniu porównywania swoich wyników do innych badaczy i ośrodków. Jest to postawa godna Młodego Naukowca.

Podsumowując, niewątpliwym atutem niniejszej pracy są wnioski płynące z obserwacji własnych Doktoranta, które mogą mieć wpływ na postępowanie kliniczne oraz selekcję pacjentek do mechanicznej lub farmakologicznej preindukcji porodu. Bez wątpienia ważne jest stwierdzenie braku znamiennych różnic w odsetku porodów zakończonych cięciem cesarskim oraz liczby krwotoków czy różnic w stanie noworodka bezpośrednio po porodzie. Cieszę się także, że lek. Wojciech Flis formułując wnioski wziął także pod uwagę aspekt psychologiczny porodu – dłuższy poród (cewnik Foley'a) przebiega spokojniej i harmonijniej, dając rodzącej możliwości adaptacji do sytuacji, podczas gdy poród postępujący szybciej (doustne analogi prostaglandyny E1) może pogorszyć proces adaptacji i nasilać niepokój. Z drugiej strony – przedłużający się poród może być dla niektórych kobiet powodem do niepokoju, a nawet traumy. Stąd zgadzam się z Autorem – metodę preindukcji należy zdecydowanie dopasować nie tylko do stopnia dojrzałości szyjki macicy, ale także do indywidualnych potrzeb kobiety ciężarnej.

Lekarz Wojciech Flis sformułował sześć wniosków końcowych ze swoich rozważań:

1. Protokoły indukcji porodu z użyciem metod mechanicznych (oparty na jednobalonowym cewniku Foley'a) oraz farmakologicznych (oparty na doustnym Mizoprostolu) wykazują taką samą skuteczność kliniczną.

2. Zastosowanie badanych schematów indukcji porodu nie zwiększa odsetka cięć cesarskich, a także nie prowadzi do zwiększenia odsetka zakończenia ciąży cięciem cesarskim z powodu braku postępu porodu lub z powodu zagrażającej zamartwicy płodu.

3. Protokół indukcji porodu z użyciem metod farmakologicznych (Mizoprostol), w porównaniu do protokołu indukcji porodu z użyciem metody mechanicznej (cewnik Foley'a) doprowadza do szybszego porodu, który częściej wystąpi w ciągu pierwszych 24 godzin

4. Protokół indukcji porodu z użyciem metod mechanicznych (cewnik Foley'a) oraz protokół oparty na metodzie farmakologicznej (doustny Mizoprostol) tak samo skutecznie prowadzi do dojrzewania szyjki macicy.

5. Zastosowanie badanych protokołów indukcji porodu nie zwiększa odsetka pochwowych porodów zabiegowych.

6. Stosowanie zarówno cewnika Foley'a, jak i doustnego Mizoprostolu w preindukcji i indukcji porodu cechuje się wysokim profilem bezpieczeństwa klinicznego.

Sformułowane wnioski są jasne i wynikają z przeprowadzonych przez Doktoranta badań i analiz.

Piśmiennictwo, cytowane w ocenianej rozprawie, zostało starannie i właściwie dobrane; jest bardzo bogate i reprezentatywne. Obejmuje ono 244 pozycje, w tym wiele prac bardzo aktualnych (opublikowanych w ostatnich czterech latach), co bez wątpienia zasługuje na uwagę.

Moje ogólne wrażenie po przeczytaniu pracy jest bardzo dobre. Temat jest niezwykle ciekawy, a uzyskane przez Autora wyniki na wskroś interesujące i przydatne nie tylko z naukowego, ale i z

klinicznego punktu widzenia. Na ogromną uwagę zasługuje duża grupa badana obejmująca łącznie 200 pacjentek, ale także ich randomizację do dwóch różnych grup, otrzymujących inne schematy preindukcji porodu.

Praca jest także staranna pod względem edytorskim, napotkałem bardzo nieliczne niefortunne sformułowania lub oczywiste drobne przeoczenia w tekście – poza tym praca ma jasny i przejrzysty układ, a odpowiednio skonstruowane tabele w istotny sposób pomagają zrozumieć liczne dane statystyczne.

Uwagę recenzenta zwróciło również kilka aspektów, które bez wątpienia warto ponownie wziąć pod uwagę jeszcze przed ostateczną wersją Dysertacji:

1. We wstępie Doktorant wspomina, o historycznym zastosowaniu metod, które „cechowały się zaskakująco dobrym efektem klinicznym" - proponuję uzupełnić ten fragment o więcej szczegółów (co to znaczy „zaskakująco dobry efekt") i umieścić w tym miejscu cytację. W pracach a charakterze naukowym należy unikać takich sformułowań, zwłaszcza jeśli brak jest cytacji. Jeśli w literaturze znajdują się dane procentowe – warto także je zaprezentować, aby uzasadnić takie sformułowanie.

2. W Dysertacji napotkałem liczne sformułowania typu „ilość indukcji" lub „ilość wskazań". Zarówno indukcja i wskazania to rzeczowniki policzalne i należy je tak traktować stosując formę: „liczba indukcji" oraz „liczba wskazań".

3. Zdanie: „Ze względu na wzrost średniej wieku zachodzenia w ciążę" proponuję poprawić na: „Ze względu na wzrost średniego wieku kobiet zachodzących w ciążę…".

4. Zdanie: „Szyjka macicy jest tworem łącznotkankowym…", zamieniłbym na „Szyjka macicy jest strukturą łącznotkankową…".

5. Podobnie zdanie: „Głównymi zdarzeniami histologicznymi…" zamieniłbym na „Głównymi procesami histologicznymi…".

6. Poprawić należy: „200 mikrogram", na prawidłowe: „200 mikrogramów", ponieważ słowo "mikrogramów" jest formą dopełniacza liczby mnogiej rzeczownika "mikrogram".

7. Doktorant podkreślił, że w ramach prowadzonych badań „utratę krwi oceniano z dokładnością do 50 mililitrów". Niestety ocena utraconej krwi w czasie porodu, na całym świecie, jest uznawana za skrajnie subiektywną i najczęściej niedoszacowaną. Czy w ramach prowadzonego projektu ocena utraconej krwi była (poza oceną subiektywną) w jakiś sposób mierzona? Skąd dokładność do 50 mililitrów? Bez wątpienia warto uzupełnić „Metody" o zastosowany sposób oceny utraconej krwi. Jeśli była to tradycyjna - subiektywna ocena przez operatora w czasie cięcia cesarskiego lub położnej/położnika przy porodzie drogami natury, to taka informacja powinna znaleźć się w „Metodach".

8. Z mojego punktu widzenia na szczególne zainteresowanie zasługuje grupa pacjentek, u których do porodu doszło po czasie 48 godzin od zastosowania preindukcji porodu. Nie znalazłem w Dysertacji informacji na temat ich losów (6% po mizoprostolu i 10% po cewniku Foley'a). Jakie były ich losy? Wszystkie miały cięcia cesarskie z powodu braku postępu porodu? Czy zdarzało się, że cewnik był zakładany ponownie? Czy zdarzyło się, że jednocześnie podane były analogi prostaglandyny E1 oraz cewnik Foley'a? Czy ta szczególna grupa pacjentek miała jakąś szczególną cechę demograficzną (np. BMI), która zwiększała ryzyko braku postępu porodu? Uważam, że to bardzo ciekawy aspekt z punktu widzenia klinicznego i zasługuje na więcej uwagi w Dysertacji.

9. Zauważyłem, że w kilku miejscach swojej monografii Doktorant zamiennie używa słowa '"indukcja" i „preindukcja" porodu. Zarówno zastosowanie mizoprostolu oraz cewnika Foley'a, uznawane jest za metodę preindukcji (a nie indukcji) porodu.

10. Rozdział 9. pracy to „Załączniki" – brakuje mi jednak załączonej do pracy kopii opinii odpowiedniej Komisji Bioetycznej. Jeśli Doktorant nie miał w planach jej załączać do monografii, a jedynie potwierdzić jej uzyskanie – należy tytuł rozdziału zamienić na: „Opinia Komisji Bioetycznej".

Chciałbym jednak dobitnie zaznaczyć, że są to jedynie drobne i konstruktywne uwagi, poczynione przeze mnie z obowiązku wnikliwego recenzenta.

Rozprawa doktorska spełnia wszystkie warunki określone w art.13 ustęp 1, ustawy z dnia 14 marca 2003 (t.j. Dz.U. z 2017 poz. 1789) o stopniach naukowych i tytule naukowym [...], a w szczególności stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, a Doktorant wykazał się wykazał się wiedzą teoretyczną w dyscyplinie oraz posiada umiejętności samodzielnego prowadzenia badań naukowych.

Dlatego też, biorąc pod uwagę wysoką wartość merytoryczną rozprawy doktorskiej lek. Wojciecha Flisa wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy o dopuszczenie lekarza Wojciecha Flisa do dalszych etapów przewodu doktorskiego i o jej wyróżnienie.

Gratulacje kieruję zarówno do Autora – lek. Wojciecha Flisa, ale także dla Promotora niniejszej Pracy Doktorskiej: Pana dr hab. n. med. Macieja Sochy, prof. UMK.

Przemysław Kasiński