



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

I KLINIKA ANESTEZJOLOGII I INTENSYWNEJ TERAPII

Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Janusz Trzebicki

02-005 Warszawa, ul. Lindleya 4

tel. +48 22 5021721; fax. +48 22 5022103

e-mail: klinanest1@wum.edu.pl; <http://anestezjologia1.wum.edu.pl>

Warszawa, dnia 8.12.2020 r.

RECENZJA

ROZPRAWY DOKTORSKIEJ LEK. BARBARY DRAGAN PT.: PRZYŁÓŻKOWA ANALIZA CZYNNOSCI UKŁADU KRZEPNIĘCIA U PACJENTÓW Z OSTRYM USZKODZENIEM CENTRALNEGO UKŁADU NERWOWEGO

Promotor: dr hab. n. med. Waldemar Goździk, prof. UMW
Katedra i Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Zaburzenia hemostazy w ostrych urazach ośrodkowego układu nerwowego są często opisywane jako istotny czynnik wpływający niekorzystnie na rokowanie u chorych z samoistnym lub pourazowym krwawieniem do mózgu. Skazy krwotoczne jak i incydenty zatorowo-zakrzepowe w naczyniach mózgu są przyczynami zaburzeń neurologicznych determinujących dalsze losy tej grupy pacjentów. Poznanie charakteru zaburzenia hemostazy wymaga wdrożenia odpowiedniego monitorowania, które pozwoli ukierunkować postępowanie terapeutyczne zapobiegające narastaniu koagulopatii. Standardowe testy oceniające sprawność układu hemostazy, do których należą: czas protrombinowy, czas trombinowy, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, stężenie fibrynogenu czy liczba płytek krwi są rutynowo stosowane u chorych po ostrych urazach ośrodkowego układu nerwowego. Jednak ich wartość predykcyjna wystąpienia danego rodzaju koagulopatii jest ograniczona. Szczególnie dotyczy to stanów nadkrzepliwości czy zaburzeń fibrynolizy, których diagnostyka jest poza zasięgiem wymienionych powyżej badań.

Z tych powodów badania naukowe oceniające różne techniki monitorowania układu hemostazy, pozwalające na analizę dynamicznych zmian procesu krzepnięcia i fibrynolizy oraz określenie sprawności agregacyjnej płytek krwi, są w pełni uzasadnione i pożądane.

W pracy doktorskiej lek. Barbara Dragan przedstawiła w autorskim badaniu prospektywnym, obserwacyjnym zastosowanie globalnych testów hemostazy oraz wieloelektrodowej agregometrii impedancyjnej w monitorowaniu zaburzeń krzepnięcia

u chorych po ostrym krwotocznym uszkodzeniu centralnego układu nerwowego. Problematyka poruszona przez Doktorantkę wpisuje się w aktualne trendy badań przedstawiane w literaturze światowej w ostatniej dekadzie.

Dysertacja zawiera 84 strony i ma układ typowy dla tego typu opracowań. Składa się z 6 rozdziałów i podrozdziałów, zawiera streszczenia w języku polskim i angielskim, wykaz skrótów, spis rycin i tabel oraz piśmiennictwa.

We Wstępie Doktorantka przedstawiła zagadnienia związane z układem krzepnięcia krwi. Opisała ewolucję wiedzy o hemostazie, scharakteryzowała poszczególne elementy biorące udział w procesach krzepnięcia i fibrynolizy. Szeroko i ciekawie omówiła budowę i funkcję płytki krwi, co przy wysokim stopniu skomplikowania tego tematu jest zawsze wyzwaniem dla autorów. Podała podstawowe informacje dotyczące monitorowania układu hemostazy w oparciu o standardowe testy laboratoryjne, tromboelastometrię i agregometrię impedancyjną. Natomiast szczegółowe omówienie tych badań diagnostycznych zostało umieszczone w podrozdziale Metodyka. Na koniec wstępu lek. Barbara Dragan opisała i zilustrowała rycinami przyczyny, epidemiologię i skutki krwotoków podpajęczynówkowych i urazów czaszkowo-mózgowych. I w tym przypadku wyczerpujące omówienie tych zagadnień zostało umieszczone w podrozdziale metodyka.

Głównym celem pracy doktorskiej była ocena przydatności wykorzystania tromboelastometrii i agregometrii impedancyjnej w monitorowaniu zaburzeń krzepnięcia u pacjentów z ostrym krwotocznym uszkodzeniem centralnego układu nerwowego dla wczesnego rozpoznania koagulopatii w porównaniu ze standardowymi badaniami koagulologicznymi. Doktorantka oceniała również, czy wyniki tromboelastometrii i agregometrii impedancyjnej mogą mieć wartość predykcyjną w przewidywaniu śmiertelności w grupie badanej.

W rozdziale Materiał i metody Doktorantka przedstawiła grupę badaną, kryteria włączenia i wyłączenia, sposób pobrania krwi do badań, metody oceny stanu klinicznego pacjentów i stopnia urazu ośrodkowego układu nerwowego z pełnym omówieniem poszczególnych skal. Jak wspomniałem wcześniej, w tym rozdziale opisała w sposób wyczerpujący zasady wykonywania badań tromboelastometrycznych i agregometrii impedancyjnej oraz interpretacji wyników poszczególnych testów.

W rozdziale Wyniki Doktorantka przedstawiła charakterystykę analizowanej grupy 40 chorych z izolowanymi, ostrymi, krwotocznymi uszkodzeniami centralnego układu nerwowego, którzy byli hospitalizowani w pododdziale o profilu neurochirurgicznym

Intensywnej Terapii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu. Zostali oni zakwalifikowani do badania na podstawie ścisłych kryteriów przyjętych przez Doktorantkę w celu ograniczenia heterogenności badanej grupy. Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy. Grupę 1. stanowiło 28 chorych, którzy zostali wypisani na inne oddziały, a grupę 2. stanowiło 12 pacjentów, których zgon nastąpił w OIT.

Analiza porównawcza badanych grup wykazała istotne różnice w zakresie wieku, płci, oceny stanu ogólnego i neurologicznego oraz stopnia urazu mózgowego. Wśród pacjentów z grupy 2. przeważali mężczyźni, starsi, w gorszym stanie ogólnym, neurologicznym i z wyższym stopniem urazu. Krew do badań była pobierana w 1., 2., 3. i 5. dobie hospitalizacji w OIT. Na 20 stronach lek. Barbara Dragan omówiła wyniki badania, które zostały przedstawione w 7 tabelach oraz zilustrowane na 7 rycinach. Porównała w grupach badanych wyniki poszczególnych testów oceniających hemostazę w kolejnych dobach badania. Analizowała wpływ zaburzeń agregacji płytek krwi oraz wyników tromboelastometrii na prawdopodobieństwo przeżycia chorych.

Wyniki przeprowadzonych badań wskazują na zaburzenia agregacji płytek krwi w całej grupie badanej, jednak bardziej nasilone w grupie 2., w szczególności w testach ADP, RISTO i TRAP. Wykazano istotnie statystycznie większą dysfunkcję potencjału agregacyjnego płytek krwi w grupie pacjentów, którzy zmarli w OIT (grupa 2.) w porównaniu do grupy 1. we wszystkich pomiarach dla testów ADP i TRAP oraz w 3. i 5. dobie dla RISTO i w 1. dobie dla ASPI. W celu określenia przydatności prognostycznej wyników agregometrii impedancyjnej Doktorantka porównała w badanych grupach odsetki wyników uzyskanych w 1. dobie mieszczących się w granicach referencyjnych dla danego testu i tych poza granicami. Stwierdziła, że istotnie większy odsetek wyników świadczących o zaburzeniach w agregacji płytek krwi występował w grupie 2., ale jedynie dla testów ADP i TRAP.

Analizując w grupach badanych wyniki badań tromboelastometrycznych uzyskanych w testach EXTEM, INTEM i FIBTEM, lek. Barbara Dragan oceniała zmiany wartości czasu krzepnięcia (CT), tworzenia skrzepu (CFT), amplitudy skrzepu w 10. i 20. minucie badania (A10, A20) oraz maksymalną spójność skrzepu krwi (MCF). Oceniała, jak przebiegają zmiany wartości tych parametrów w poszczególnych grupach w kolejnych punktach pomiarowych oraz czy występują istotne różnice pomiędzy grupami. Udokumentowała, że średnie wartości CT i CFT były istotnie wyższe w grupie 2. w porównaniu z 1., ale jedynie w EXTEM w 3. dobie, natomiast pozostawały w granicach wartości referencyjnych. Analizując parametry spójności skrzepu krwi (A10, A20, MCF), w testach EXTEM, INTEM

i FIBTEM wykazała, że jedynie w 3. dobie i tylko w teście EXTEM były one istotnie niższe w grupie 2. w porównaniu z 1. Natomiast w grupie 1. stwierdziła istotny statystycznie wzrost w kolejnych dobach badania wartości A10, A20 i MCF we wszystkich testach. W grupie 2. takie wyniki zaobserwowała jedynie w teście FIBTEM dla A20 i MCF. Autorka analizowała odsetek wartości A10 i MCF przekraczających górną granicę referencyjną w kolejnych dniach badania i porównała w tym zakresie badane grupy, jednak nie podała, czy wyniki były istotne statystycznie. Z analizy ryciny 17. wynika, że odsetek wyników świadczących o większej spójności skrzepu krwi zanotowano w grupie 1. w testach EXTEM i INTEM w porównaniu do grupy 2. Natomiast w FIBTEM te odsetki były prawie porównywalne. W zakresie wartości parametrów opisujących lizę skrzepu krwi (ML, Li30) Doktorantka nie stwierdziła istotnych różnic pomiędzy grupami i w poszczególnych punktach pomiarowych w badanych grupach. Porównując wyniki badań laboratoryjnych, opisujących stan hemostazy (INR, APTT, ATIII, D-dimer, wsk.PT, PLT, Fibrynogen), lek. Barbara Dragan wykazała, że występują istotne różnice w średnich wartościach tych parametrów pomiędzy grupami w poszczególnych punktach pomiarowych z wyjątkiem fibrynogenu. Największe różnice występowały w stężeniu d-dimeru i utrzymywały się podczas całego okresu obserwacji. Grupa 2. charakteryzowała się wyższymi średnimi wartościami INR, APTT, D-dimeru, a niższymi ATIII, wsk.PT, PLT i Fibrynogenu w porównaniu do grupy 1. Wszystkie średnie wartości INR, wsk.PT, PLT były w zakresie wartości referencyjnych w obu grupach. Natomiast wszystkie pomiary średniego stężenia D-dimeru przekraczały górną granicę wartości referencyjnej w całej grupie badanej, a w grupie 1. dotyczyło to średniego stężenia fibrynogenu. Poniżej wartości referencyjnej podczas badania utrzymywały się średnie wyniki ATIII w grupie 2.

W podrozdziale dotyczącym analizy czasu przeżycia Doktorantka oceniła, wykorzystując estymator funkcji przeżycia Kaplana-Meiera i test log-rank, wpływ stwierdzanych w pierwszym dniu obserwacji zaburzeń agregacji płytek krwi na 28-dniowe przeżycie chorych w badanej grupie. Wyniki wykazały, że pacjenci z wyjściowymi zaburzeniami agregacji płytek krwi mają istotnie niższe prawdopodobieństwo przeżycia okresu 28 dni w porównaniu do tych, u których nie stwierdzono nieprawidłowej agregacji. Natomiast nie wykazano takiej prawidłowości podczas analizy statystycznej wyników badań tromboelastometrycznych.

Analizę statystyczną uzyskanych wyników lek. Barbara Dragan przeprowadziła odpowiednio dobranymi testami.

W Dyskusji Doktorantka przedstawiła wyniki badań innych autorów i porównała z uzyskanymi podczas swojego badania. Wykazała odpowiednią wiedzę i umiejętności dla krytycznej oceny własnych wyników w oparciu o doniesienia innych badaczy. Słusznie stwierdziła, że badania tromboelastometryczne nie są przeznaczone do oceny funkcji płytek krwi. U chorych z wysokim stężeniem fibrynogenu wyniki globalnych testów hemostazy w szlaku wewnątrz- i zewnątrzpochoďnym mogą być w zakresie wartości referencyjnych, mimo występowania zaburzeń agregacji trombocytów, co może prowadzić do mylnych wniosków. Optymalną informację na temat potencjału hemostatycznego danego pacjenta można otrzymać przy zastosowaniu jednoczasowym tromboelastometrii, agregometrii impedancyjnej i laboratoryjnych badań hemostazy. Według Doktorantki takie postępowanie może umożliwić wczesne wykrywanie zarówno ryzyka wystąpienia koagulopatii krwotocznej, jak i nadkrzepliwości, co w przypadku konieczności podjęcia działań terapeutycznych ma podstawowe znaczenie dla jego prawidłowego ukierunkowania. W pełni zgadzam się z lek. Barbarą Dragan, że obecna wiedza na temat wpływu ostrych urazów ośrodkowego układu nerwowego na układ hemostazy jest niepełna i wymaga dalszych badań. Z tego względu z przyjemnością podjąłem się recenzji tej dysertacji, która wnosi nowe dane do tak skomplikowanego zagadnienia. Każda informacja z prawidłowo zaprojektowanego badania przyczynia się do postępu w poznawaniu tajemnic, jakie skrywa przed nami proces krzepnięcia i fibrynolizy krwi.

Przedstawione 5 wniosków odpowiada celom jakie sformułowała Doktorantka na początku swojej pracy. Piśmiennictwo zawiera 63 pozycje, które są aktualne, prawidłowo dobrane i cytowane. Całość pracy jest napisana poprawnie, bez istotnych błędów językowych. Z obowiązku recenzenta przedstawiam poniżej kilka uwag.

W rozdziale Materiał i metody lek. Barbara Dragan opisała, kiedy oceniała stan świadomości chorych w skali Glasgow i FOUR. Autorka podała, że następowało to przy przyjęciu i przy wypisie z OIT. Z tekstu wynika, że wypis w przypadku chorych z grupy 2. był równoznaczny ze zgonem, co bez dodatkowego wyjaśnienia budzi pewne kontrowersje odnośnie określenia stanu świadomości „przy wypisie” w tej grupie chorych. Wydaje się, że wymaga to odpowiedniego uściślenia. W dyskusji na stronie 62. W wersie 21. i 22.: „W piśmiennictwie pojawiały się publikacje, które dowodziły, że krwotoki śródczaszkowe uruchamiają proces krzepnięcia krwi”, wydaje się, że jest to oczywiste i nie o to chodziło Doktorantce. Są badania, których wyniki wskazują na nadmierną

aktywację układu krzepnięcia przy wygaszonej fibrynolizie po urazie czaszkowo-mózgowym, co może skutkować powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi. Na tej samej stronie, omawiając badanie Vathera i wsp., Autorka napisała, że: „Autorzy zauważyli, że do aktywacji układu krzepnięcia dochodzi w 72. godzinie po pęknięciu tętniaka”. Układ hemostazy jest cały czas aktywny, gdyż procesy krzepnięcia i fibrynolizy zachodzą w organizmie w sposób ciągły i z zachowaną równowagą aktywności czynników pro- i antykoagulacyjnych. Przerwanie ciągłości ściany naczynia powoduje nasilenie procesów krzepnięcia, co pozwala zapobiec wykrwawieniu. Natomiast działanie całego mechanizmu hemostazy opiera się na zasadzie pętli zwrotnej, najpierw dodatniej (wybuch trombinowy), a następnie ujemnej, co pozwala ostatecznie powrócić do równowagi całego układu. Wydaje się, że Doktorantka miała na myśli nadmierną stymulację układu krzepnięcia w 72. godzinie po pęknięciu tętniaka tętnic mózgowych w opisywanym badaniu Vahtera.

Doktorantka nie ustrzegła się również kilkunastu błędów literowych oraz edytorskich. Na rycinie 9. (str. 34) przesunięto oznaczenia A10 i LI 30 na temogramie względem czasu opisanego na osi odciętych, na rycinie 12. brakuje oznaczenia jednego temogramu (prawdopodobnie APTEM), na stronie 46. w wersie 15. od góry podano w nawiasie ryc. 3., a z tekstu wynika, że powinna być 15., na stronie 47. w wersie 11. przedstawiono słowa „prawidłowych” i „nieprawidłowych”, na rycinie 18. brakuje tytułu dwóch wykresów (prawdopodobnie ATIII i Fibrynogen).

Powyżej przedstawione uwagi w żadnym wypadku nie umniejszają bardzo pozytywnej oceny rozprawy doktorskiej lek. Barbary Dragan. Projekt badania, jego wykonanie oraz umiejętne przedstawienie wyników, jak również interesująco i dojrzałe poprowadzona dyskusja oraz uzyskane wnioski wskazują na odpowiednie przygotowanie Doktorantki do samodzielnego prowadzenia prac badawczych.

Na podstawie oceny przedstawionej do recenzji dysertacji doktorskiej należy stwierdzić, że lek. Barbara Dragan posiada kwalifikacje i umiejętności w formułowaniu i rozwiązywaniu aktualnego problemu badawczego i przedstawiła dobrą znajomość problematyki prowadzonych badań.

Uważam, że rozprawa doktorska lek. Barbary Dragan spełnia 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.).

Wobec powyższego wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Barbary Dragan do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. Janusz Trzebicki



Dr hab. n. med. JANUSZ TRZEBICKI
specjalista anestezjologii
i intensywnej terapii
1167125