

Klinika Anestezjologii
i Intensywnej Terapii
Katedry Anestezjologii
i Intensywnej Terapii

Wydział Nauk
Medycznych
w Katowicach

40-752 Katowice
ul. Medyków 14
www.sum.edu.pl

KIEROWNIK KATEDRY
KIEROWNIKI KLINIKI
prof. dr hab. n. med.
Łukasz Krzych
lkrzych@sum.edu.pl

SEKRETARIAT
tel.: +48 (32) 789 4201
kait@uck.katowice.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej

pt. „Zastosowanie algorytmu hemostatycznego opartego na wynikach tromboelastometrii u pacjentów z masywnym urazem” autorstwa lek. Natalii Kozery przygotowanej pod opieką dra hab. Waldemara Goździka, prof. nadzw. na zlecenie Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (uchwała nr 432/XII/2020 z dnia 10 grudnia 2020 r.)

Masywne krwawienie i koagulopatia z nim związana są stanami zagrażającymi życiu chorych z mnogimi obrażeniami ciała. Szybka identyfikacja zagrożenia i wdrożenie spersonalizowanego postępowania hemostatycznego pozwalają poprawić wyniki leczenia w porównaniu z postępowaniem resuscytacyjnym prowadzonym „na ślepo”, co w slangu medycznym chętnie nazywane jest „nalotem dywanowym”. Dostępne narzędzia diagnostyczne, patofizjologiczne i anatomiczne skale rokownicze oraz przesiewowe badania układu krzepnięcia nie oddają jednak w pełni złożonych zaburzeń krzepnięcia i fibrylizy towarzyszących rozległemu urazowi. Współczesne wytyczne leczenia krwotoków coraz szerzej rekomendują wczesne zastosowanie terapii ukierunkowanej na cel, którym jest precyzja działania – musi być ono szybkie, jednak przemyślane, skuteczne ale i bezpieczne. W związku z tym gremia naukowe promują poszukiwanie nowych, skutecznych narzędzi diagnostycznych, które sprostają tym wyzwaniom w rękach doświadczonych anestezjologów. Wykorzystanie rotacyjnej tromboelastometrii, która spełnia kryteria testu przyłóżkowego, tzw. POCT (point-of-care testing) ma w świetle dostępnych danych pozwolić na szybszą i pełniejszą ocenę zaburzeń hemostazy niż czynią to standardowe badania laboratoryjne i obserwacja kliniczna. Ukierunkowana diagnostyka to jednocześnie pierwszy i najważniejszy krok prawidłowej terapii. W związku z powyższym uważam, iż praca doktorska lek. Natalii Kozery doskonale wpisuje się w kanon współczesnej, nowoczesnej anestezjologii i intensywnej terapii, i stanowi ważny i ciekawy głos w dyskusji dotyczącej zaburzeń hemostazy u chorych z masywnym urazem.

Praca ma układ typowy dla rozpraw doktorskich. Jest świetnie opracowana edycyjnie i graficznie. Struktura podziału pracy jest prawidłowa. Wykaz stosowanych skrótów mógłby być sporządzony alfabetycznie, co zwiększyłoby jego czytelność i ułatwiło szybkie odnalezienie właściwego zagadnienia. Skrót TRALI tłumaczyłbym raczej jako poprzetoczeniowe *ostre uszkodzenie płuc*, analogicznie do ALI na innym tle.

Wstęp jest napisany prawidłowo, w sposób merytorycznie poprawny. Bez zbędnych detali, Autorka precyzyjnie wprowadza Czytelnika w poruszany temat. Po jego lekturze łatwo zrozumieć, zinterpretować założenia pracy i cele badawcze, które zostały sformułowane jasno i czytelnie. Mój niedosyt budzi jedynie brak opisu roli jonów wapnia w procesie krzepnięcia, co jest jeszcze ważniejsze z terapeutycznego punktu widzenia. W tromboelastometrii nie można bezpośrednio wyeliminować wpływu i ocenić zaawansowania hipokalcemii, o czym każdy lekarz powinien pamiętać. Mam ponadto pytanie, dlaczego w podrozdziale 2.3.1 Doktorantka nie uwzględniła znaczenia krioprecypitatu? Wiele autorytetów podkreśla, iż w krajach, w których preparat jest dostępny, powinien być włączany w strategię przetoczeń, zarówno w schemacie 1:1:1, jak i 2:1:1.

Celami pracy, sformułowanymi na podstawie uprzednio przyjętych hipotez, były:

1. Porównanie skuteczności wstępnej resuscytacji hemostatycznej u pacjentów z mnogimi obrażeniami ciała prowadzonego w oparciu o rotacyjną tromboelastometrię z pacjentami leczonymi konwencjonalnie w oparciu o standardowe badania układu krzepnięcia;
2. Ocena funkcji układu krzepnięcia przy użyciu tromboelastometrii (ROTEM) u pacjentów z mnogimi obrażeniami ciała oraz korelacja uzyskanych wyników ze stanem klinicznym i ciężkością urazu;
3. Propozycja optymalizacji leczenia hemostatycznego u pacjentów z mnogimi obrażeniami ciała.

Materiał badawczy i zastosowane metody są dobrane prawidłowo. Opis metodyki jest klarowny i wyczerpujący. Autorka zdecydowała się dokonać porównania skuteczności wdrażanego postępowania hemostatycznego, opartego o ROTEM, bazując na badaniach historycznych, co zawsze rodzi pytanie o możliwość popętnienia błędu systematycznego (tzw. selection bias), jednak wydaje się, że z uwagi na jednorodność stosowanych procedur (tj. badanie jednoosrodkowe, postępowanie opisane w *continuum* czasowym lat 2015-2019) ryzyko to jest akceptowalne. Zauważyłem jednak, że w grupie kontrolnej 2-krotnie więcej było chorych po urazie czaszkowo-mózgowym, którego zaawansowania nie znamy, a na pewno przekładało się to na sposób postępowania i rokowanie. Zastosowane postępowanie w kontekście diagnostyki i terapii zaburzeń krzepnięcia jest właściwe. Moja jedyna uwaga do tej części rozprawy dotyczy opisu charakterystyki grup: badanej i kontrolnej, które słuszniej byłoby umieścić w Wynikach, co zresztą Autorka uczyniła. Mam ponadto pytanie, jakie preparaty koncentratu czynników zespołu protrombiny toczono? 3-składnikowe (czynnikowe) czy 4-składnikowe? Lektura wyników (tabela 15) daje podstawy twierdzić, że oba, jednak proszę o wyjaśnienie. Z obowiązku recenzenta wspomnę też, iż dla rzeczowników policzalnych (np. jednostki preparatów) używamy słowa „liczba” a nie „ilość”, które to słowo pozostawiamy do opisu rzeczowników niepoliczalnych. Opis analizy statystycznej jest dość lakoniczny i nie pozwala na przykład na ocenę, czy do oceny zależności pomiędzy zmiennymi ilościowymi o rozkładzie odbiegającym

od normalnego zastosowano korelację Pearsona czy Spearmana? Czy dla tej kategorii zmiennych na pewno stosowano analizę wariancji a nie test Kruskala-Walisa? Jakie testy post-hoc stosowano?

Wyniki pracy są niezwykle obszerne, ale precyzyjnie korespondują z ambitnie dobranymi celami pracy. Ich sposób prezentacji oceniam wysoko. Brakuje mi jedynie wyjaśnienia skrótów od każdą tabelą, co ułatwiłoby ich interpretację nieuczelnemu Czytelnikowi. Lektura tego rozdziału generuje następujące pytania: ilu chorych miało toczoną jedną jednostkę masy erytrocytarnej, a u ilu dokonywano przetoczeń „parami” (tabela 10, wykresy 2-4)? To niezwykle ciekawe, gdyż przez wiele lat funkcjonowało przekonanie, że należy uzupełniać niedobory hemoglobiny raczej poprzez transfuzję dwóch jednostek, gdyż przetoczenie jednej jest dużą immunizacją o dyskutowanej skuteczności klinicznej w stosunku do potencjalnych działań niepożądanych. Tę spekulację zweryfikowano jednak w badaniach naukowych i aktualnie wiemy, że nie ma to znaczenia. Czy znajduje to odzwierciedlenie w obserwacjach Doktorantki? *Per continuum*, czy nie podobnie było z przetoczeniami osocza świeżo mrożonego w grupie kontrolnej (tabela 11, wykresy 5-7)? Jak dobierano jego dawkę? Czy było to 10-15ml/kg mc, czy raczej autorytatywne toczenie dwóch, czterech, itd. jednostek preparatu? Po trzecie, czy badanym podawano witaminę K? Z obowiązku recenzenta wspomnę, iż do opisu zawartości fibrynogenu czy mleczanów powinno używać się formy „stężenie” a nie „poziom”. Moje największe zmartwienie wiąże się z interpretacją klinicznych wyników leczenia. Znacząco liczniejsza grupa osób z urazem czaszkowo-mózgowym w grupie kontrolnej budzi obawę, że nie można porównywać śmiertelności, czasu wentylacji mechanicznej czy czasu hospitalizacji. Proszę Doktorantkę o sub-analizę statystyczną, z wyłączeniem tych grup pacjentów lub po zweryfikowaniu, czy grupy są porównywalne w oparciu o *propensity score matching*.

Omówienie wyników i dyskusję oceniam bardzo wysoko. Ta część pracy jest napisana niezwykle dojrzałe, wyczerpująco, stanowi doskonałe kompendium naukowe. Za szczególnie cenne uważam uwagi dotyczące nowoczesnych sposobów definiowania i klasyfikowania wstrząsu krwotocznego, który traktowany jest jako niezwykle złożony proces patologiczny. Równie istotny jest podrozdział 4, w którym Autorka w doskonały, z naukowego i klinicznego punktu widzenia sposób odniosła się do problemu hipofibrynogenemii i zaburzeń polimeryzacji fibryny. W pracy zauważyłem brak podrozdziału opisującego ograniczenia pracy, dlatego zwracam się do Doktorantki o uzupełnienie tego zagadnienia podczas publicznej obrony a następnie na etapie publikacji wyników pracy.

Wnioski pracy są sformułowane czytelnie i korespondują z przyjętymi celami. Przestrzegam jednak przed bezkrytyczną interpretacją wniosków o skrócenie czasu hospitalizacji i wentylacji mechanicznej. Uważam, że sprzyjała temu zjawisku raczej charakterystyka badanych niż zastosowanie algorytmu hemostatycznego w oparciu o ROTEM.

Piśmiennictwo jest bogate, dobrane umiejętnie i prawidłowo, i uwzględnia aktualną wiedzę. Miejscami jest jednak nieuporządkowane edycyjnie, co stanowi kontrast w stosunku do wyczekiwanej pod względem graficznym reszty tekstu.



Podsumowując, pracę oceniam wysoko pod względem merytorycznym. Jest ona ciekawym, oryginalnym dziełem naukowym, porusza ważne zagadnienie kliniczne i ma bezpośrednie przełożenie na praktykę lekarską, co jest jej największym atutem. Autorka podjęła się realizacji trudnego zadania badawczego, zrealizowała je poprawnie metodologicznie, a swą żmudną pracę uwieńczyła sukcesem. Rozprawa jest napisana zrozumiałym, merytorycznie poprawnym językiem, dobrą, poprawną polszczyzną. Wskazane przeze mnie błędy i uwagi nie umniejszają jej wartości w wymiarze globalnym.

Reasumując rozprawa doktorska 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. r 65, poz. 595, z późn. zm.), dlatego wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Natalii Kozery do dalszych etapów przewodu.

Z poważaniem,

KIEROWNIK
Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

prof. dr hab. n. med. Łukasz Krzych