

Prof. dr hab.n.med Piotr Knapik
Kierownik Oddziału Klinicznego Kardioanestezji
i Intensywnej Terapii
Katedry Anestezjologii, Intensywnej Terapii
i Medycyny Ratunkowej
Wydziału Nauk Medycznych w Zabrze
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

Zabrze, 3.03.2021 r.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpł. dnia	08-03-2021
L. dz. RN-BM/	

RECENZJA

pracy doktorskiej **lek. Anny Kupiec** pt. „Czynniki ryzyka występowania majaczenia u pacjentów po operacjach kardiochirurgicznych”.

Majaczenie pooperacyjne jest jednym z najczęstszych i potencjalnie bardzo poważnych powikłań okresu pooperacyjnego u pacjentów po operacjach kardiochirurgicznych. Do wystąpienia majaczenia w okresie pooperacyjnym przyczynia się wiele czynników. Wiadomo, że powikłanie to występuje częściej u osób w starszym wieku, z licznymi obciążeniami. Wiadomo również, że wystąpienie majaczenia po operacji ma bezpośredni związek ze zwiększeniem śmiertelności szpitalnej, a także przedłuża czas pobytu chorego w oddziale intensywnej terapii, przyczyniając się tym samym znacząco do zwiększenia kosztów leczenia. Co więcej, pojawiają się również doniesienia świadczące o tym, że majaczenie pooperacyjne może mieć także wpływ na funkcje kognitywne w odległym okresie po wykonanej operacji, co może mieć ogromne znaczenie dla jakości życia pacjentów i ich rodzin. W tej sytuacji trudno się dziwić, że temat majaczenia pooperacyjnego pozostaje przedmiotem dużego zainteresowania klinicystów. Z powyższych względów temat badawczy podjęty przez lek. Annę Kupiec uważam więc za bardzo istotny klinicznie, interesujący i aktualny.

Oceniana praca została opublikowana w formie cyklu dwóch prac, które ukazały się w recenzowanych czasopismach z Listy Filadelfijskiej. W obu pracach doktorantka jest pierwszym autorem. Obie prace są pracami oryginalnymi, a badania które stały się podstawą publikacji, zostały przeprowadzone prospektywnie. Prace są niezwykle wartościowe i zostały opublikowane w czasopismach *Aging* i *Journal of Clinical Medicine*, a ich współczynnik oddziaływania (*Impact Factor*) wynosi odpowiednio 3,303 punktów i 4,831 punktów. Łączny *Impact Factor* obu prac wynosi więc 8,134. Warto podkreślić, że jest to znakomity wynik,

który odpowiada raczej punktacji typowej dla cykliów prac stanowiących główne osiągnięcie naukowe w przewodach habilitacyjnych.

Obie prace zostały już oczywiście ocenione pozytywnie przez recenzentów obu wymienionych czasopism. Proces recenzowania prac w czasopismach tej rangi jest niezwykle rzetelny, a dopuszczenie prac do druku jest świadectwem wysokiej rangi naukowej tych opracowań. Z obowiązku recenzenta pragnę jednak omówić szczegółowo oba przedstawione mi do recenzji artykuły.

Pierwsza z recenzowanych prac, opublikowana w czasopiśmie *Aging*, została oparta na analizie obserwacji przeprowadzonych u 93 chorych powyżej 65 roku życia, u których wykonano zabiegi kardiochirurgiczne z użyciem krążenia pozaustrojowego. Z badań wykluczono pacjentów, u których czas krążenia pozaustrojowego przekroczył 90 minut. W tak wyselekcjonowanej grupie przeprowadzono prospektywne badania, podczas których monitorowano dokładnie występowanie majaczenia, dokonując oceny zarówno przed początkiem operacji, jak i przeprowadzając dokładną ocenę w okresie pooperacyjnym w regularnych odstępach czasowych. Zaobserwowano, że majaczenie po operacji rozwinęło 11,8% chorych, zaś wystąpienie tego powikłania można było powiązać z częstszym występowaniem hiperoksji (definiowanej jako wartość $paO_2 > 26,6$ kPa) podczas trwania krążenia pozaustrojowego. Okazało się, że punkt odcięcia dla wystąpienia majaczenia wyniósł 33,2 kPa, przy zadowalającej czułości (75%) i stosunkowo niskiej specyficzności (wynoszącej 38%). Autorzy nie stwierdzili żadnych istotnych różnic, porównując parametry przedoperacyjne i śródoperacyjne pomiędzy podgrupami, w obrębie których obserwowano lub nie obserwowano majaczenia. Jedynym czynnikiem różnicującym te podgrupy pacjentów było więc występowanie hiperoksji podczas trwania krążenia pozasutrojowego. Na podstawie tych wyników autorzy stwierdzili więc, że hiperoksja może być czynnikiem ryzyka wystąpienia majaczenia w okresie pooperacyjnym.

Praca jest niezwykle wartościowa klinicznie i zwraca uwagę na szalenie istotne zagadnienie, do którego zwykle nie przywiązywaliśmy dotąd szczególnej wagi podczas prowadzenia znieczulenia do zabiegu kardiochirurgicznego. Któż bowiem z nas zwracał uwagę na bardziej lub mniej podwyższone wartości paO_2 podczas prowadzenia krążenia pozaustrojowego? Okazuje się jednak, że to tradycyjne podejście mogło być błędne. Nic więc dziwnego, że praca ta zyskała przychylność recenzentów, pomimo pewnych problemów metodologicznych, które zauważyłem i które postaram się w tym miejscu wymienić.

Na podstawie tej pracy można faktycznie stwierdzić, że hiperoksja może być czynnikiem ryzyka majaczenia pooperacyjnego (i ten ostrożny wniosek jest w pełni uzasadniony), natomiast z całą pewnością nie można byłoby wnioskować, że jest ona niezależnym czynnikiem ryzyka tego powikłania. Do przeprowadzenia takiej analizy dobrze byłoby dysponować większym materiałem badawczym. Wtedy też mogłoby się okazać, że zaobserwowany przez autorów brak różnic pomiędzy podgrupami pacjentów w których wystąpiło lub nie wystąpiło majaczenie, mógłby okazać się związany głównie z liczebnością badanej populacji. Bardzo wyraźnie widać ten trend na przykładzie tabeli 1. Chorzy w podgrupie z majaczeniem wydają się starsi i bardziej obciążeni, a zauważalna różnica najprawdopodobniej nie osiągnęła progu istotności statystycznej głównie z uwagi na stosunkowo niewielką liczebność badanej populacji. Dobrym przykładem jest tu chociażby wartość EuroSCORE II, która w grupie chorych z majaczeniem wyniosła średnio 6.0 ± 9.6 punktu, a w grupie bez majaczenia – $2,4 \pm 2,0$ punktu. Zauważalna różnica nie jest jednak istotna statystycznie, choć trend wydaje się tu dość oczywisty. Podobna obserwacja dotyczy również innych czynników, takich jak np. wiek, *Charlson Comorbidity Index*, punktacja w skali NYHA i innych. W tej sytuacji trudno jest mi więc zgodzić się z dość niefortunnym stwierdzeniem w dyskusji które brzmi: *„Considering the lack of statistically significant differences between groups in the values of the other parameters studied in the perioperative period, it can be assumed with high probability that intraoperative hyperoxia may be the cause of postoperative delirium”*. Niezależnych czynników ryzyka wpływających na występowanie pooperacyjnego majaczenia jest bowiem znacznie więcej (co wykazali zresztą sami autorzy w swojej kolejnej pracy).

Niezwykła wydaje się również zerowa śmiertelność w badanej grupie. Z punktacji EuroSCORE można byłoby się spodziewać co najmniej kilku przypadków zakończonych niepowodzeniem i zgonem w okresie szpitalnym. Jest to kolejny argument przemawiający za tym, iż wnioski z tej pracy trudno jest ekstrapolować na całą populację. Szkoda, że autorzy nie zwrócili na to uwagi w tej części dyskusji, która poświęcona jest ograniczeniom pracy. Ostateczny wniosek został jednak przez autorów postawiony bardzo ostrożnie i w pełni wynika z uzyskanych przez autorów wyników. Praca jest też bardzo wartościowa, świetnie zaplanowana i na pewno powinna stać się punktem wyjścia do dalszych badań dotyczących tego zagadnienia.

Druga z recenzowanych prac, opublikowana w czasopiśmie *Journal of Clinical Medicine*, jest również pracą prospektywną. Badania zostały tu przeprowadzone u 149

chorych powyżej 65 roku życia, poddanych operacjom pomostowania naczyń wieńcowych, wymiany zastawek serca, lub zabiegom złożonym (pomostowanie naczyń wieńcowych połączone z zabiegiem wymiany zastawek serca). Podobnie jak w poprzedniej pracy, do badań nie kwalifikowano chorych poniżej 65 roku życia. Przedmiotem szczególnego zainteresowania badaczy w tej pracy był wpływ przedoperacyjnych poziomów prokalcytoniny na wystąpienie majaczenia w okresie pooperacyjnym. W tej pracy – w przeciwieństwie do pracy poprzedniej (opublikowanej w czasopiśmie *Aging*) - przeprowadzono klasyczną analizę wieloczynnikową, w poszukiwaniu niezależnych czynników ryzyka wystąpienia majaczenia w okresie pooperacyjnym.

Metodyka tej pracy została opracowana bardzo starannie, co podobnie jak w poprzednim wypadku wiązała się z koniecznością dużego zaangażowania badaczy w przeprowadzenie badań. Ogrom pracy, który musiał zostać wykonany, aby dokonać kompleksowej oceny każdego chorego w okresie zarówno przed-, jak i pooperacyjnym, zasługuje na duże uznanie. Każdego pacjenta oceniano za pomocą skal, umożliwiających obiektywną ocenę samodzielnego funkcjonowania pacjenta (*Activities of Daily Living scale, an Instrumental Activities of Daily Living scale, Mini-Mental State Examination score, Geriatric Depression Scale*). Niezależnie od tego, u wszystkich pacjentów monitorowano dokładnie występowanie majaczenia, dokonując oceny zarówno przed początkiem operacji, jak i przeprowadzając dokładną ocenę w okresie pooperacyjnym w regularnych odstępach czasowych (a także różnicując majaczenie na hiperaktywne, hipoaktywne i mieszane). Tak dokładna analiza pozwoliła na dokonanie oceny związku pomiędzy występowaniem majaczenia w okresie pooperacyjnym, a stanem funkcjonalnym pacjenta przed operacją.

W wyniku przeprowadzonych badań okazało się, że pacjenci u których rozwinęło się pooperacyjne majaczenie mieli wyższe wyjściowe poziomy prokalcytoniny, a także byli starsi, wykazywali objawy depresji, oraz charakteryzowali się większą ilością ograniczeń w codziennym funkcjonowaniu (ocenianych w skali IADL). Czas zastosowanego u nich krążenia pozaustrojowego był również istotnie dłuższy. Parametrów, którymi wyjściowo różniły się podgrupy pacjentów z majaczeniem i bez majaczenia było więcej (np. u chorych z majaczeniem istotnie częściej obserwowano niedokrwistość w okresie przedoperacyjnym, czy dłuższy czas zaklemowania aorty), jednak tylko te wyżej wymienione czynniki okazały się później niezależnymi czynnikami ryzyka.

Omawiana praca została przygotowana bardzo starannie i czyta się ją z prawdziwą przyjemnością. Szczególnie wartościowy jest w niej jednak główny, uzyskany przez autorów

wynik badania. Okazuje się bowiem, że obecność subklinicznej infekcji (której wykładnikiem jest podwyższony wyjściowo poziom prokalcytoniny), okazał się być jednym z najistotniejszych czynników ryzyka majaczenia w okresie pooperacyjnym. Ten wniosek ma ogromne znaczenie praktyczne dla lekarzy przygotowujących i kwalifikujących pacjentów do zabiegów kardiochirurgicznych. Wiedza ta jest też bardzo istotna dla lekarzy anestezyjologów. Wizyta przedoperacyjna wykonana przez lekarza anestezyjologa jest bowiem często ostatnią kompleksową oceną stanu pacjenta przed zaplanowaną operacją.

Praca posiada również pewne drobne niedociągnięcia, które jednak w niczym nie umniejszają jej wartości. Nie do końca rozumiem przykładowo, w jakim celu w tabeli 4 przedstawiono wyniki analizy jednoczynnikowej dla parametrów, które nie osiągnęły progu istotności statystycznej (płeć, MMSE, czy też ocena stanu funkcjonalnego wg skali ADL). Trudno mi się też zgodzić z koncepcją włączania punktacji w skali EuroSCORE do analizy wieloczynnikowej (ponieważ z założenia skala EuroSCORE jest zbiorczym parametrem wynikającym z kumulacji wielu zmiennych i w związku z tym nie powinna być traktowana jako niezależny czynnik ryzyka).

Obie prace i ich podsumowanie przedstawione przez Doktorantkę w zbiorczej formie – pomimo pewnych drobnych uwag krytycznych - oceniam bardzo pozytywnie. Na szczególne podkreślenie zasługują zarówno nowatorstwo, jak i aktualność pracy i jej przydatność w praktyce klinicznej, oraz znakomite przygotowanie merytoryczne i edytorskie.

Stwierdzam, iż przedstawiona mi do oceny 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. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.) i w związku z tym mam zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. Anny Kupiec do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wspomniałem już wcześniej, iż obie prace mają charakter prospektywny, Doktorantka jest w nich pierwszym autorem, zaś łączny Impact Factor obu prac jest bardzo wysoki i odpowiada raczej punktacji typowej dla cykliów prac stanowiących główne osiągnięcie naukowe w przewodach habilitacyjnych. Tak przygotowane osiągnięcie naukowe jest więc modelowe i powinno stanowić wzór do naśladowania dla innych doktorantów, w związku z czym wnioskuję o wyróżnienie tej pracy.

KIEROWNIK
Oddziału Klinicznego Kardioanestezji
i Intensywnej Terapii
Katedry Anestezjologii, Intensywnej Terapii
i Medycyny Ratunkowej
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
prof. dr hab. n. med. Piotr Knapik