WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
I KLINIKA ANESTEZJOLOGII I INTENSYWNEJ TERAPII
Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Janusz Trzebicki
02-005 Warszawa, ul. Lindley'a 4
tel. +48 22 5021721; fax. +48 22 5022103
e-mail: klinanest1@wum.edu.pl; http://anestezjologia1.wum.edu.pl

Warszawa 04.05.2022 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarz Małgorzaty Braczkowskiej pt. „Pupilometria przyszłością obiektywnej oceny reakcji bólowej u pacjenta nieprzytomnego".

Promotor pracy: prof. dr hab. n. med. Ewa Mayzner-Zawadzka
Promotor pomocniczy: dr n. med. Lidia Glinka
Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

Według definicji Międzynarodowego Towarzystwa Badania Bólu ból jest nieprzyjemnym, subiektywnym doznaniem czuciowym i emocjonalnym powiązanym z rzeczywistym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek. W zależności od intensywności odczuwanych dolegliwości bólowych, czasu jego trwania może być przyczyną dyskomfortu pacjenta, cierpienia czy nawet ciężkiej depresji. Jest najczęściej występującym objawem w medycynie. Ponad 80% chorych poddawanych procedurom chirurgicznym doświadcza ostrego bólu pooperacyjnego, w tym 75% określa jego nasilenie jako średnie, duże lub ekstremalne. Leczenie dolegliwości bólowych jest zagadnieniem multidyscyplinarnym i ciągle aktualnym. Pomimo licznych badań i postępu medycyny w zakresie uśmierzania bólu nadal nie opracowano w pełni skutecznych metod jego leczenia. Ból określany jest jako piąty parametr życiowy wraz z ciśnieniem tętniczym, tętnem, częstotliwością oddechów i temperaturą ciała, które powinny być monitorowane w celu oceny ogólnego stanu zdrowia pacjenta. Optymalne postępowanie przeciwbólowe wymaga określenia przyczyny wystąpienia bólu, czasu jego trwania, a przede wszystkim oceny stopnia jego natężenia, co jest konieczne dla wdrożenia odpowiedniej strategii leczenia i określenia

jej skuteczności. Opracowano liczne skale i kwestionariusze, pozwalające na określenie nasilenia bólu, które opierają się na ocenie chorego, będąc tym samym narzędziami oceny subiektywnej. Istotnym zagadnieniem jest monitorowanie bólu u chorych nieprzytomnych. Szczególną grupą są chorzy poddani znieczuleniu ogólnemu, u których zachowanie odpowiedniej równowagi pomiędzy nocycepcją a analgezją warunkuje ich dobrostan śródoperacyjny i pooperacyjny. Standardowo podczas znieczulenia ogólnego anestezjolog monitoruje skuteczność wdrożonej analgezji na podstawie oceny tętna, ciśnienia tętniczego, występowania potliwości czy łzawienia. Jednak są to objawy niespecyficzne i mogą prowadzić do błędnych wniosków, co może skutkować nadmierną lub niewystarczającą analgezją ze wszystkimi tego negatywnymi konsekwencjami. Z tych względów istnieje pilna potrzeba opracowywania i testowania nowych metod monitorowania bólu, które pozwolą na obiektywną ocenę tego parametru u chorych podczas znieczulenia ogólnego, a także wśród pacjentów poddanych innym procedurom medycznym, u których stan świadomości nie pozwala na zastosowanie dotychczas wykorzystywanych skal oceny bólu.

Lekarz Małgorzata Braczkowska w przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej przedstawiła opis autorskiego badania dotyczącego jednej z metod obiektywnej oceny bólu u chorych poddanych znieczuleniu ogólnemu. Autorka zaplanowała i przeprowadziła randomizowane badanie z grupą kontrolną i placebo w grupie 86 chorych poddanych znieczuleniu ogólnemu do operacji planowych w zakresie chirurgii szczękowo-twarzowej, otolaryngologii, głowy i szyi oraz ogólnej i onkologicznej, u których zastosowano pupilometrię jako narzędzie do monitorowania bólu. Badanie zostało przeprowadzone w latach 2019-2020 w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w Olsztynie.

Głównym celem badania była ocena przydatności pupilometrii do oceny analgezji w trakcie intubacji dotchawiczej oraz zasadności stosowania lidokainy przed intubacją celem optymalizacji analgezji w trakcie jej wykonywania. Dodatkowo Doktorantka analizowała korelacje BIS z PDR i PPI, wpływ lidokainy na impulsację bólową oraz stabilność hemodynamiczną w trakcie intubacji dotchawiczej, a także wpływ lidokainy na przygotowanie pacjenta do zabiegu operacyjnego standardowymi dawkami leków znieczulenia ogólnego za pomocą protokołu PPI.

Tematyka pracy doktorskiej lekarz Małgorzaty Braczkowskiej wpisuje się w światowe trendy badań prowadzonych przez liczne ośrodki naukowe nad nowymi technikami, które umożliwiłyby obiektywną ocenę natężenia dolegliwości bólowych podczas znieczulenia ogólnego.

Dysertacja zawiera 77 stron i ma układ typowy dla tego typu opracowań. Składa się z 13 rozdziałów. Całość pracy jest napisana poprawnie, bez istotnych błędów językowych, a błędy literowe i interpunkcyjne są sporadyczne.

We wstępie Doktorantka przedstawiła rys historyczny dotyczący problematyki bólu oraz metod jego uśmierzania. Zwięźle omówiła podstawowe zagadnienia związane z bólem śródoperacyjnym, jego monitorowaniem i uśmierzaniem oraz konsekwencjami nieskutecznej analgezji. Przedstawiła nowe metody oceny bólu u chorych nieprzytomnych, ze szczególnym uwzględnieniem technik opartych na analizie reakcji układu autonomicznego na bodźce nocyceptywne. Według Doktorantki pupilometria jest najbardziej obiecującą metodą pozwalającą na szybkie i wiarygodne określenie, czy u pacjenta śródoperacyjna impulsacja bólowa jest prawidłowo leczona. Całość wstępu wskazuje na dobre teoretyczne przygotowanie Doktorantki do przeprowadzenia badania klinicznego w tym zakresie.

Kolejne dwa rozdziały zostały poświęcone omówieniu budowy i funkcji narządu wzroku oraz metod badań czynności źrenic. Szczegółowo opisała podstawy anatomii i fizjologii odruchów źrenic, co stanowiło konieczne wprowadzenie dla zrozumienia, na czym polega pupilometria. Autorka, na podstawie piśmiennictwa, wyczerpująco przedstawiła zagadnienia związane z pupilometrią, jej zastosowaniem w anestezjologii, techniką wykonania, analizą wyników oraz ograniczeniami, jakie posiada ta metoda.

Następnie Doktorantka przestawiła cele swojego badania, które recenzent opisał wcześniej.

W rozdziale Materiał, metodyka lekarz Małgorzata Braczkowska opisała kryteria włączenia i wyłączenia, jakie przyjęła dla uczestników badania, sposób randomizacji przy podziale na grupę badaną, kontrolną i placebo oraz szczegółową metodologię przeprowadzonego badania klinicznego. Wzór świadomej zgody, którą podpisywał każdy pacjent kwalifikowany do badania, oraz informacja o prowadzonym badaniu klinicznym, którą przekazywano uczestnikom, zostały przedstawione w rozdziale 9 jako załączniki niniejszej dysertacji.

Do badania zakwalifikowano 90 dorosłych pacjentów w skali ASA I-II, po 30 do każdej grupy. We wszystkich grupach stosowano standardowe dawki leków do indukcji znieczulenia ogólnego. W grupie badanej i placebo dodatkowo przed indukcją znieczulenia podawano wlew dożylny, odpowiednio 1,5 mg/kg lidokainy lub NaCl 0,9%.

Monitorowano podstawowe parametry życiowe, głębokość znieczulenia (BIS), przewodnictwo nerwowo-mięśniowe (TOF). Trudność intubacji określano za pomocą skali Cormacka-Lehana. Podczas intubacji oceniano pupilometrem odruch rozszerzenia źrenicy (Pupillary Reflex Dilatation, PRD), a w 5. minucie po intubacji indeksowany odruch źreniczny na ból (Pupillary Pain Index, PPI).

Analizę statystyczną Autorka przeprowadziła przy wykorzystaniu programu TIBCO Software Inc. 2017 r. Statistica, wersja 13. W analizie wykorzystano statystyki opisowe, test Shapiro-Wilka, test Wilcoxona, Manna Whitney'a i chi^2 oraz oceniono zależność pomiędzy zmiennymi za pomocą korelacji rang Spearmana.

Ostatecznie do końcowej analizy statystycznej wyników monitorowanych parametrów zakwalifikowano 86 pacjentów, gdyż 4 zdyskwalifikowano podczas badania z przyczyn szczegółowo opisanych przez Doktorantkę.

Wyniki badania zostały przedstawione na 17 stronach z wykorzystaniem 6 tabel i 21 rycin przedstawiających wykresy. Badane grupy nie różniły się istotnie pod względem podstawowych parametrów demograficznych i uzyskanych wyników w skali ASA, Mallampati oraz Cormack-Lehane. Również nie odnotowano różnic w rozmiarach rurek intubacyjnych stosowanych w poszczególnych grupach badanych. Natomiast istotnie częściej wykorzystywano do intubacji tchawicy rurkę zbrojoną w grupie placebo w porównaniu z grupą kontrolną. Dawki leków stosowanych w indukcji znieczulenia ogólnego (fentanyl, propofol, rocuronium) były porównywalne w grupach, a intubacja została przeprowadzona u wszystkich pacjentów po około 5 minutach przy medianach wartości BIS od 33 do 41,5.

Doktorantka, analizując wyniki pupilometrii wykonanej podczas intubacji, wykazała istotnie większą wartość amplitudy odruchu rozszerzenia źrenic (PRD) w grupie placebo w porównaniu do grupy badanej i kontrolnej, i stwierdziła, że pacjenci z czułością odruchu na „dużym" poziomie stanowili większość w każdej z badanych grup. Istotne zależności liniowe pomiędzy wartościami BIS i PRD występowały podczas intubacji jedynie w grupie badanej, natomiast nie stwierdzono takich zależności w żadnej z badanych grup, porównując zgodnie z protokołem badania wyniki BIS i indeksowany odruch źreniczny na ból (PPI) w 5. minucie po intubacji. Na podstawie wyników badania PPI nie wykazano wpływu dożylnego podania lidokainy przed indukcją znieczulenia ogólnego na ograniczenie pobudzenia układu współczulnego indukowanego bodźcami nocyceptywnymi. Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami w wartościach wyników parametrów hemodynamicznych (HR, SBP, DBP) mierzonych w odstępach jednominutowych do 5. minuty po intubacji.

W dyskusji Doktorantka poddała krytycznej ocenie uzyskane wyniki w oparciu o doniesienia innych badaczy. Na podstawie własnego doświadczenia, jakie uzyskała podczas prowadzenia badania oraz danych z literatury wykazała, że zagadnienie obiektywnej oceny uzyskania optymalnej równowagi pomiędzy impulsacją bólową podczas intubacji tchawicy a zastosowaną analgezją jest nadal mało poznane i budzi wiele pytań. Dotychczasowe badania naukowe były prowadzone z wykorzystaniem różnych analgetyków lub leków ograniczających pobudzenie układu współczulnego, a dodatkowo standaryzacja bodźców bólowych, jakimi są manewry łopatki laryngoskopu podczas intubacji tchawicy jest bardzo trudna, co nie pozwala na proste porównanie wyników różnych badań. Lekarz Małgorzata Braczkowska na podstawie aktualnego piśmiennictwa naukowego, omawiając kolejno wyniki swoich badań, przeprowadziła ciekawą dyskusję. z której wynika m.in., że pupilometria jest techniką pozwalającą na ocenę skuteczności analgezji w czasie rzeczywistym, gdyż posiada mniejszą latencję, niż dotychczas wykorzystywane standardowo zmiany parametrów hemodynamicznych. Oceniając skuteczność analgetyczną lidokainy podczas intubacji i w protokole PPI stwierdziła, że nie ma konsensu w zakresie optymalnej dawki tego leku czy czasu podania przed zadziałaniem bodźca nocyceptywnego, co może wyjaśniać sprzeczne wyniki badań. Zgodnie z wynikami badania Doktorantki, lidokaina w grupie badanej istotnie ogranicza reakcję rozszerzenia źrenic na impulsację bólową podczas intubacji tchawicy w porównaniu z grupą placebo, jednak takiej różnicy nie stwierdzono pomiędzy grupą badaną a kontrolną, co nie pozwala na jednoznaczne potwierdzenie jej skuteczności analgetycznej. Jak słusznie Doktorantka napisała w podsumowaniu, zagadnienie monitorowania bólu u chorych nieprzytomnych zarówno tych poddanych znieczuleniu ogólnemu, jak i innych, u których stan świadomości jest ograniczony, pozostaje nadal dyskusyjne i wymaga dalszych badań.

Pięć wniosków przedstawionych przez Doktorantkę stanowi podsumowanie przeprowadzonego badania i realizację celów pracy:

1. Pupilometria jest przydatną metodą do określenia poziomu analgezji w trakcie intubacji dotchawiczej u pacjentów pod wpływem znieczulenia ogólnego.
2. Przy stałym poziomie głębokości anestezji, lidokaina podawana w bolusie wydaje się zmniejszać dolegliwości bólowe w trakcie intubacji dotchawiczej, natomiast nie znosi ich całkowicie.
3. Podaż lidokainy pozostaje bez wpływu na stabilność hemodynamiczną pacjenta w trakcie intubacji dotchawiczej pod wpływem znieczulenia ogólnego.

4. U pacjentów, którzy otrzymali wcześniej lidokainę, amplituda PRD wzrasta wraz z wartością BIS.
5. Stwierdzono brak zależności pomiędzy BIS a PPI.

Wykaz piśmiennictwa zawiera 103 pozycje i obejmuje większość poważnych publikacji z ostatnich lat z zakresu omawianej tematyki. Zostały one prawidłowo dobrane i wykorzystane w tekście.

Z obowiązku recenzenta przedstawiam kilka uwag, które wymagają wyjaśnienia lub dopracowania.

W mojej opinii rozdział Wstęp powinien znajdować się w spisie treści i obejmować rozdział 1 i 2. Błędnie podano w indeksie skrótów i na str. 10 nazwę jadra Edingera-Westphala. Proponuję w wersji do publikacji ograniczyć sformułowania np.: …tragiczne w skutkach… (str. 6, wers 8), „…potężny bloker wychwytu…" (str. 13, wers 26), „…niespotykanie wysokie stężenie epinefryny…" (str. 14, wers 3) i zastąpić mniej ekspresyjnymi, nie używać: „…stan istniejącej wiedzy…" (str. 6, wers 1), „…doniesienia naukowe szacują…" (str. 6, wers 18), gdyż wydają się nielogiczne. Na stronie 7, wers 3 jest „…opisał…" powinno być opisali. Na str. 8 podano nr piśmiennictwa 26, a kolejny na str. 10 to nr 30. Brakuje nr 27, 28, 29, które są uwzględnione na str. 16. Według recenzenta opis ostatecznej liczby pacjentów, którzy ukończyli badanie i przyczyny wyłączenia podczas już prowadzonego badania powinny być umieszczone w wynikach badania, a nie w rozdziale Materiał, metodyka, gdyż jest to wynik. Podpisy pod słupkami wykresu nr 3A sugerują, że rozmiary rurek intubacyjnych wynosiły od 1 do 7,0, od 2 do 7,5 itd., co nie jest prawdą, a jedynie błędem graficznym. Sformułowanie zawarte w 2. wniosku: „…wydaje się zmniejszać.." jest zbyt ogólne i powinno precyzyjniej odzwierciedlać wyniki uzyskane na podstawie analizy statystycznej.

Przedstawione powyżej uwagi nie umniejszają pozytywnej oceny rozprawy doktorskiej lek. Małgorzaty Braczkowskiej. Projekt badania, jego wykonanie oraz sposób przedstawienia wyników jak również odpowiednio poprowadzona dyskusja zakończona wnioskami odpowiadającymi postawionym w pracy celom, wskazują na dobry warsztat badawczy Doktorantki i przygotowanie merytoryczne. Autorka udowodniła, że jest przygotowana do samodzielnego prowadzenia prac badawczych. Praca lek. Małgorzaty Braczkowskiej powinna być opublikowana w czasopiśmie o odpowiednim IF. Jest to praca nowatorska i ważna z punktu widzenia codziennej praktyki klinicznej. Jej wyniki wskazują na potrzebę dalszych poszukiwań nowych metod monitorowania bólu, pozwalających

na obiektywną jego ocenę u chorych nieprzytomnych. Piąty parametr życiowy, określający wraz z pozostałymi stan ogólny pacjenta, jest nadal trudny do monitorowania, co bezsprzecznie wykazała przedstawiona do recenzji dysertacja naukowa. Bez wiedzy o bólu, jakiego doświadczają nasi pacjenci, nie możemy doskonalić naszego postępowania terapeutycznego, a jest to naszym obowiązkiem.

Uważam, że rozprawa doktorska lek. Małgorzaty Braczkowskiej 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 (załącznik do obwieszczenia Marszałka Sejmu RP z dnia 2 grudnia 2014 r. - Dz. U. poz. 1852).

Wobec powyższego wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Dyscypliny nauki medyczne Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie o dopuszczenie lek. Małgorzaty Braczkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med.
Janusz Trzebicki