



KLINIKA CHOROÓB KRĘGOSŁUPA I ORTOPEDII CMKP
SPSK im. prof. ADAMA GRUCY
ul. KONARSKIEGO 13, 05-400 OTWOCK
tel. 224173399; e-mail: kregoslup@spskgruca.pl lub kehkr@cmkp.edu.pl
Kierownik Kliniki: Dr hab. n. med. Marcin Tyrakowski, prof. CMKP

Otwock, 13 grudnia 2021 roku

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne
„Analgezia multimodalna u dzieci”
autorstwa lek. Macieja Kaszyńskiego

Przesłany do recenzji egzemplarz rozprawy doktorskiej obejmuje 64 strony. Po stronie tytułowej następują słowa kluczowe pracy i motto przyświecające autorowi. Kolejno doktorant umieścił analizę bibliometryczną dorobku naukowego będącego podstawą niniejszej rozprawy, tj. trzech publikacji: Kaszyński M, Lewandowska D, Sawicki P, Wojcieszak P, Pągowska-Klimek I. Efficacy of intravenous lidocaine infusions for pain relief in children undergoing laparoscopic appendectomy: a randomized controlled trial. BMC Anesthesiol. 2021;21(1):2; Kaszyński M, Mierzevska-Schmidt M. Sedacja i analgezia proceduralna do operacji w obrębie ściany klatki piersiowej u pacjentki z guzem śródpiersia. Blokada nerwów piersiowych typu II – opis przypadku. Anestezjologia i Ratownictwo 2019;13:104–110; Kaszyński M, Deszczyński JM, Pągowska-Klimek I. Combination of neuraxial and peripheral regional anaesthetic techniques in a multimodal analgesia regimen – case report. Anaesthesiol Intensive Ther. 2020;52(4):352–353. Łączna liczba punktów Impact Factor cyklu publikacji wynosi 1,695, a liczba punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego – 175. Powyższa analiza bibliometryczna datowana jest na dzień 11 lutego 2021 roku i została zatwierdzona pieczęcią oraz podpisem Pani mgr Irminy Utraty – Dyrektor Biblioteki Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Następnie Doktorant zamieścił spis treści kolejnych części dysertacji, na który składają się: Wykaz stosowanych skrótów, Streszczenie w języku polskim, Streszczenie w języku angielskim, Wstęp, Założenia i cel pracy, Kopie opublikowanych prac, Podsumowanie, Wnioski, Ocena komisji bioetycznej, Oświadczenia współautorów publikacji.

Wykaz stosowanych skrótów oraz streszczenia syntetycznie przedstawiające tematykę pracy ułatwiają analizę dalszych części rozprawy.

Wstęp liczący 14 stron maszynopisu został podzielony przez Doktoranta na cztery części. W pierwszej z nich zatytułowanej „Ból i jego następstwa” autor przedstawia definicję bólu, a następnie fakty dotyczące następstw jego złej kontroli. Z najważniejszych warto przytoczyć poniższe: przykre doświadczenia kształtują postrzeganie procesu terapeutycznego przez pacjenta, mogą również wpływać na jego ostateczny rezultat; nieskutecznie leczony ból może prowadzić do rozwoju powikłań wynikających z odpowiedzi neuroendokrynej i aktywacji współczulnej; niewłaściwe uśmierzanie bólu predysponuje do rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz zakłóca proces gojenia ran; doświadczenia bólowe we wczesnym dzieciństwie mogą mieć odległe następstwa w dorosłym życiu, predysponując do rozwoju zespołów bólu przewlekłego, stanów lękowych czy zaburzeń depresyjnych; traktowanie bólu jako piątego parametru życiowego czy wreszcie przedstawienie populacji dziecięcej jako szczególnie narażonej na niewłaściwe leczenie bólu. Powyższe wydają się adekwatnie uzasadniać podjęcie badań przez Doktoranta właśnie w tym zakresie tematycznym, jednak w opinii recenzenta w tej części pracy brakuje jasnego stwierdzenia tę treść wyrażającą. Ponadto przy części przytoczonych stwierdzeń dotyczących bólu i jego następstw w opinii recenzenta nie zajmującego się daną dziedziną na co dzień zabrakło odnośników do literatury potwierdzającej prawdziwość tych informacji.

W kolejnej części Wstępu autor przedstawia „Zalecenia dotyczące terapii bólu u dzieci”. Możemy tu znaleźć informacje o trudności prowadzenia badań dotyczących tej grupy chorych, a w następstwie tego o ubogości literatury w tym zakresie oraz zaleceniach towarzystw naukowych opartych na opiniach ekspertów bądź pomijających informacje dotyczące osób w wieku rozwojowym. Zalecenia dotyczące sposobów monitorowania bólu, stosowania analgezji multimodalnej, technik blokad regionalnych, ograniczenia leków opioidowych zostały w pełni uwzględnione przez doktoranta w jego publikacjach, a w tej części rozprawy warto byłoby to jasnego podkreślenia. Dopiero przedstawiając fakty dotyczące stosowania lidokainy Doktorant jasno podkreśla, że wobec powyższych rozważań, obowiązujących zaleceń dla pacjentów dorosłych oraz konkluzji z dostępnych prób przeprowadzonych w populacji dziecięcej za zasadne uznano zaprojektowanie i zrealizowanie badania, z którego raport został opublikowany w artykule wchodzącym w skład rozprawy. Powyższe uwagi recenzenta absolutnie nie umniejszają rangi rozprawy, a wręcz przeciwnie zachęcają autora do podkreślania informacji świadczących o istotności i nowatorskim charakterze podjętych przez niego badań.

W dalszej części Wstępu Doktorant charakteryzuje odmienności populacji dziecięcej w zakresie anatomii, fizjologii, czynności poznawczych oraz implikacje powyższych w leczeniu i monitorowaniu bólu.

W ostatniej części Wstępu autor porusza tematykę kontrowersyjnych zagadnień dziecięcej anestezjologii regionalnej. W opinii recenzenta przy niektórych stwierdzeniach zabrakło odnośników do literatury potwierdzających ich wiarygodność.

Następny rozdział dysertacji zatytułowano „Założenia i cel pracy”. Dowiadujemy się, że celem publikacji było dostarczenie danych umożliwiających ocenę bezpieczeństwa i skuteczności wybranych protokołów terapii multimodalnych uwzględniających zastosowanie technik anestezjologii regionalnej i adiuwantów w populacji dziecięcej. Wydaje się, że sformułowanie i wypunktowanie celów szczegółowych zwiększyło wartość naukową pracy i pomogło autorowi sformułować w dalszej części rozprawy wnioski ściśle odpowiadające szczegółowym celom badań. Dalsza część niniejszego rozdziału, w której autor podsumowuje treść trzech artykułów naukowych wchodzących w skład cyklu publikacji wydaje się nie pasować do rozdziału „Założenia i cel pracy” i w opinii recenzenta powinna zostać umieszczona na dalszych stronach dysertacji.

W następnym rozdziale Doktorant przedstawia pełnotekstowe kopie opublikowanych prac w następującej kolejności:

1. Kaszyński M, Deszczyński JM, Pągowska-Klimek I. Combination of neuraxial and peripheral regional anaesthetic techniques in a multimodal analgesia regimen – case report. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2020;52(4):352–353.
2. Kaszyński M, Mierzewska-Schmidt M. Sedacja i analgezyja proceduralna do operacji w obrębie ściany klatki piersiowej u pacjentki z guzem śródpiersia. Blokada nerwów piersiowych typu II – opis przypadku. *Anestezjologia i Ratownictwo.* 2019;13:104–110.
3. Kaszyński M, Lewandowska D, Sawicki P, Wojcieszak P, Pągowska-Klimek I. Efficacy of intravenous lidocaine infusions for pain relief in children undergoing laparoscopic appendectomy: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2021;21(1):2.

W kolejnym rozdziale zatytułowanym „Podsumowanie” autor syntetycznie omawia treści powyższych publikacji. W pierwszej z nich stanowiącej opis przypadku 18-miesięcznej dziewczynki z wadą ubytkową kończyn dolnych poddanej skomplikowanej operacji ortopedycznej SUPERankle. Doktorant podsumowuje, że pomimo poddania trwającej 5 godzin i 40 minut rozległej operacji obydwu kończyn dolnych w znieczuleniu ogólnym, dzięki zastosowaniu analgezji multimodalnej z wykorzystaniem prostych analgetyków (paracetamol, metamizol), analgetyków opioidowych (fentanyl - śródoperacyjnie, nalbufina – pooperacyjnie), adiuwantu (deksametazon) oraz blokady centralnej przed operacją i obwodowych blokad nerwów bezpośrednio po zabiegu chora komfortowo przetrwała okres poznieczuleniowy, nie doświadczając typowych powikłań. Miara dobrej jakości przebiegu okresu rekonwalescencji były: utrzymywanie prawidłowych parametrów życiowych; skuteczna kontrola dolegliwości

bólowych w oparciu o uznane skale bólowe, spokojne przespanie nocy po operacji; brak konieczności stosowania sedacji w zerowej dobie po operacji i wynikająca z tego możliwość przekazania pacjentki pod opiekę rodziców; szybki powrót czynności przewodu pokarmowego manifestujący się możliwością wczesnego rozpoczęcia pojenia, tj. 90 minut po wybudzeniu, bez nudności i wymiotów; krótki okres hospitalizacji – wypis do domu w trzeciej dobie po operacji.

W drugiej publikacji przedstawiono opis przypadku 16-letniej chorej z olbrzymim guzem klatki piersiowej, u której otwarta biopsja guza została przeprowadzona z wykorzystaniem strategii analgezji multimodalnej, tj. głębokiej sedacji i blokady nerwów piersiowych typu II (PECS II). Zastosowane przez Doktoranta metody znieczulenia pozwoliły na kluczowe w tej sytuacji zachowanie oddechu własnego i uniknięcie znieczulenia ogólnego z intubacją i zastosowaniem oddechu kontrolowanego z dodatnim ciśnieniem. Ostrożnie miareczkowana sedacja i skuteczne znieczulenie regionalne obejmujące swym zakresem przednią ścianę klatki piersiowej zapewniły pacjentce komfort podczas zabiegu otwartej biopsji zmiany nowotworowej przeprowadzonej z dostępu przez lewą pierś. Dziewczynka przez cały czas miała zachowane odruchy z dróg oddechowych i własny, wydolny oddech. W okresie pooperacyjnym osiągnięto skuteczną kontrolę bólu bez konieczności stosowania opioidów. Nie doszło do rozwoju przetrwałego bólu pooperacyjnego mogącego wikłać operację tej okolicy ciała. Nie stwierdzono komplikacji przeprowadzonego postępowania. Ważnym w obu powyższych sytuacjach klinicznych jest zastosowanie techniki znieczulenia wymagające wykorzystania ultrasonografii, co klasyfikowane jest jako zaawansowane, należące do trzeciego - najwyższego stopnia drabiny postępowania przeciwbólowego według European Society for Paediatric Anaesthesiology.

Publikacja pod tytułem „Efficacy of intravenous lidocaine infusions for pain relief in children undergoing laparoscopy appendectomy: a randomized controlled trial” jest raportem z randomizowanego badania klinicznego zarejestrowanego w bazie US National Institutes of Health pod numerem NCT03886896 (data rejestracji: 15 marca 2019 r.). Na badanie uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego nr: KB/24/2019. Rekrutacja pacjentów odbyła się w Szpitalu Dziecięcym Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego między 26 marca 2019 roku a 15 stycznia 2020 roku.

Badanie było pojedynczo zaślepienie, uczestnicy byli przydzielani do grup losowo w oparciu o wygenerowaną komputerowo listę randomizacyjną. Alokacja była ukryta do momentu ukończenia procesu rekrutacji. Protokół został zaprojektowany i sporządzony zgodnie z wytycznymi *Consolidated Standards of Reporting Trials 2010* (CONSORT 2010) dla

raportowania randomizowanych badań klinicznych. W badaniu analizowano wpływ śródoperacyjnego dożylnego wlewu lidokainy zastosowanego u dzieci poddawanych laparoskopowej appendektomii na: zapotrzebowanie na opioidy w ciągu pierwszych 24 godzin po operacji; śródoperacyjne zapotrzebowanie na opioidy; zapotrzebowanie na anestetyki wziewne podczas znieczulenia; upływ czasu od zakończenia operacji do wystąpienia silnego bólu, wymagającego ratunkowego podania analgetyku; częstość występowania pooperacyjnych nudności i wymiotów w ciągu pierwszych 24 godzin po operacji; występowanie objawów ubocznych specyficznych dla badanej substancji.

Grupę badaną stanowili pacjenci, którzy otrzymali śródoperacyjny wlew lidokainy. Grupę kontrolną stanowili pacjenci, u których nie zastosowano żadnej dodatkowej interwencji.

W badaniu potwierdzono brak groźnych reakcji niepożądanych po zastosowaniu lidokainy, co potwierdziło wcześniejsze doniesienia. Odnotowano istotne statystycznie ograniczenie całkowitego zużycia fentanylu w grupie badanej.

Otrzymane przez Doktoranta wyniki potwierdzają skuteczność wlewu lidokainy w redukcji zapotrzebowania na opioidy i są zgodne z danymi pochodzącymi z literatury.

Badanie nie wykazało istotnego wpływu śródoperacyjnej podaży lidokainy na okres pooperacyjny.

Uzyskane wyniki w opinii autora uzasadniają kontynuację badań nad dożylnym wlewem lidokainy u dzieci.

W ósmym rozdziale dysertacji Doktorant przedstawia następujące wnioski wynikające z jego badań:

1. Przedstawione opisy przypadków dowodzą skuteczności multimodalnej strategii leczenia bólu w skomplikowanych sytuacjach klinicznych u dzieci.
2. Precyzyjne opisy postępowania mogą posłużyć za przewodnik w analogicznych do przedstawionych przypadkach klinicznych.
3. Przeprowadzone randomizowane badanie kliniczne ocenia w populacji dziecięcej wybrane aspekty zastosowania adiuwantu uznanego i zalecanego u pacjentów dorosłych.
4. Badanie nad zastosowaniem w populacji dziecięcej dożylnego wlewu lidokainy dostarczyło danych przemawiających za jego korzystnym profilem bezpieczeństwa i skutecznością w ograniczaniu śródoperacyjnego zapotrzebowania na opioidy.

W opinii recenzenta wnioski stanowią raczej podsumowanie wyników badań, a wcześniejsza uwaga dotycząca sformułowania szczegółowych celów pracy mogłaby mieć przełożenie na wyciągnięcie ściśle im odpowiadającym wnioskom. Jednakże biorąc pod uwagę przyjętą przez autora formułę celu pracy wnioski wydają się być adekwatne.

Spis piśmiennictwa obejmuje 30 pozycji ułożonych zgodnie z kolejnością cytowania w tekście. Ujednolicenia wymaga sposób zapisu roku, numeru i stron czasopisma.

Kolejno Doktorant umieścił skan datowanego na 18 lutego 2019 roku protokołu posiedzenia Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym zawierający opinię, iż badanie pt. „Ocena przydatności dożylnego wlewu lidokainy u dzieci poddawanych laparoskopowej appendektomii w kontekście obowiązującej multimodalnej strategii leczenia bólu pooperacyjnego” jest dopuszczalne i zgodne z zasadami naukowo-etycznymi. Nasuwa się pytanie czy opisy przypadków dwóch chorych nie były obwarowane uzyskaniem zgody właściwej komisji bioetycznej na tego rodzaju publikację.

W następnej kolejności prezentowane są skany oświadczeń współautorów publikacji stanowiących cykl, które potwierdzają dominujący udział Doktoranta w powstaniu ww. publikacji.

Rozprawę doktorską lek. Macieja Kaszyńskiego oceniam pozytywnie. Dysertacja oparta jest na cyklu trzech publikacji, które stanowią znaczącą pracę naukową oraz kliniczną Doktoranta. Podkreślenia wymaga fakt, że lek. Maciej Kaszyński jest pierwszym oraz korespondencyjnym autorem we wszystkich trzech publikacjach będących podstawą niniejszej rozprawy.

Doktorant osiągnął zamierzone cele pracy, wykazał dobrą znajomość tematu i zdolność samodzielnego rozwiązania problemu naukowego. Oceniane publikacje wzbogacają literaturę naukową z dziedziny leczenia bólu okołoperacyjnego u dzieci, stanowią oryginalny dorobek naukowy, a przedstawiona rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). Na tej podstawie mam zaszczyt prosić Wysoką Radę Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Macieja Kaszyńskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku

Dr hab. n. med. Marcin Tyrakowski, prof. CMKP
Kierownik Kliniki Chorób Kręgosłupa i Ortopedii

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. prof. A. Grucy CMKP w Otwocku