

Dr hab. Mariusz Siemiński
Katedra i Klinika Medycyny Ratunkowej
Gdański Uniwersytet Medyczny

RECENZJA

ROZPRAWY DOKTORSKIEJ
LEK. MAHDI AL-JEABORY

Ocena efektywności i bezpieczeństwa stosowania kwasu traneksamowego w warunkach medycyny ratunkowej

PROMOTOR: DR HAB. ŁUKASZ SZARPAK

PROMOTOR POMOCNICZY: DR N. O ZDR. WOJCIECH WIECZOREK

Urazy są główną przyczyną umieralności i niepełnosprawności osób w młodszych segmentach wiekowych populacji ogólnej. Zachodzące zmiany cywilizacyjne (m.in. urbanizacja, motoryzacja społeczeństw, wzrost zainteresowania sportami ekstremalnymi) powodują wzrost częstości urazów i związanych z nimi zgonów. Główną przyczyną zgonów pacjentów po urazach są wstrząs hipowolemiczny – krwotoczny oraz koagulopatia. Z tego względu każda interwencja terapeutyczna prowadząca do ograniczenia lub zatrzymania krwawienia oraz do zahamowania kaskady zdarzeń prowadzącej do rozwoju koagulopatii może przyczyniać się do redukcji liczby zgonów w populacji ofiar urazów. W ostatnich latach badania kliniczne wykazały, że taką interwencją może być lekiem antyfibrynolitycznym – kwasem traneksamowym. Poprzez zahamowanie konwersji plazminogenu do plazminy lek ten ogranicza rozpad uformowanego skrzepu w miejscu uszkodzenia naczynia krwionośnego co sprzyja skutecznemu ograniczeniu krwawienia. Wyniki badań klinicznych są pozytywne i doprowadziły do sformułowania zaleceń mówiących o stosowaniu kwasu traneksamowego u pacjentów z pourazowymi krwotokami ale skuteczność i bezpieczeństwo tego leku wymaga stałej obserwacji i oceny.

Lek. Mahdi Al.-Jeabory, autor przedstawionej mi do recenzji rozprawy, za cel swojej dysertacji postawił analizę skuteczności i bezpieczeństwa kwasu traneksamowego stosowanego w warunkach medycyny ratunkowej.

Rozprawa zatytułowana „Ocena efektywności i bezpieczeństwa stosowania kwasu traneksamowego w warunkach medycyny ratunkowej” ma formę dzieła naukowego utworzonego przez 4 oddzielne, lecz połączone ze sobą merytorycznie i tematycznie anglojęzyczne publikacje naukowe, opatrzonego przez Autora streszczeniem, wstępem, omówieniem celów pracy oraz podsumowaniem i wnioskami. Jedną z publikacji to praca poglądowa, trzy pozostałe to meta-analizy, z których jedna została opublikowana jako „List do Redaktorów”. Łączna wartość punktowa cyklu publikacji to 6,711 punktów IF i 290 punktów MNISW. Lek. Mahdi al-Jeabory jest pierwszym autorem wszystkich publikacji.

Wstęp do dysertacji powinien przede wszystkim przedstawić problem zdefiniowany przez Autora w kontekście aktualnej wiedzy i problemów medycznych, tak, by czytelnik mógł osądzić wagę podejmowanego przez Autora zadania. W swoim wstępie Autor omawia mechanizm krwotoku, proces krzepnięcia ze szczególnym uwzględnieniem mechanizmów koagulopatii u pacjentów pourazowych oraz właściwości farmakodynamiczne, mechanizm działania i zasady stosowania kwasu traneksamowego. Omówienie to jest poprawne, oparte o aktualne piśmiennictwo i przejrzyste – nie mam żadnych uwag krytycznych do tego rozdziału. Jednak w odniesieniu do całości dzieła wstęp pozostawia uczucie niedosytu – brakuje informacji o epidemiologii urazów i ich konsekwencji, związanego z nimi obciążenia społeczeństwa oraz możliwości terapeutycznych.

Celem rozprawy doktorskiej jest rozwiązanie przez doktoranta konkretnego problemu badawczego. Dlatego tak istotnym elementem rozprawy jest podrozdział „Cel pracy”. Autor formułuje go następująco:

„Wspólnym celem serii prac wchodzących w skład monotematycznego cyklu publikacji stanowiących podstawę niniejszej dysertacji doktorskiej jest ocena efektywności i bezpieczeństwa stosowania kwasu traneksamowego u pacjentów z krwotokiem urazowym w warunkach medycyny ratunkowej.”

W mojej opinii cel jest bardzo szeroki i zbyt wielowymiarowy, co z kolei nie pokrywa się z tematyką publikacji tworzących zasadniczą treść rozprawy. Efektywność leczenia można mierzyć wieloma wskaźnikami, np. przeżywalnością, poziomem niesprawności czy efektami farmakoekonomicznymi. Uważam, że przejrzystość dzieła zyskałaby na doprecyzowaniu tego terminu. Równie szerokim terminem jest „bezpieczeństwo stosowania”. Miary bezpieczeństwa również mogą być rozmaite: częstość i nasilenie działań ubocznych, częstość i rodzaj powikłań stosowanego leczenia. Tutaj również zasadne byłoby doprecyzowanie celu badania. Trzecie sformułowanie : „ w warunkach medycyny ratunkowej” także nie jest dokładne. Uważam, że zasadne byłoby doprecyzowanie, czy analizowane będą dane dotyczące przedszpitalnej lub szpitalnej fazy opieki nad chorym.

Doktorant powinien rozwiązać sformułowany problem badawczy poprzez zastosowanie dobranych w uzasadniony sposób metod badawczych. Lek. Mahdi al-Jeabory postanowił posłużyć się wystandaryzowaną analizą opublikowanych doniesień. W tekście doktoranta opisującym publikacje brakuje wyodrębnionej sekcji metodologicznej. Naturalnie, szczegółowe informacje dotyczące metod wyszukiwania publikacji, ich selekcji a następnie sposobu analizy zawartych w nich danych są przedstawione w każdej z publikacji wchodzących w skład dysertacji. Co więcej, nie mam pod ich adresem żadnych uwag krytycznych. Natomiast uważam, że wartość całej rozprawy podniosłaby się po dodaniu sekcji metodologicznej wspólnej dla wszystkich elementów dysertacji, w której Doktorant uzasadniłby dlaczego wybrał meta-analizę jako metodę rozwiązania problemu naukowego, wskazując przewagi takiego podejścia nad (na przykład) jednoosobowym badaniem oryginalnym oceniającym stosowanie konkretnej substancji.

Pierwsza z włączonych do cyklu publikacji to praca poglądowa zatytułowana „*Tranexamic acid use in emergency medicine.*”. Jest to poprawnie napisany artykuł analizujący aktualne dane dotyczące zastosowań kwasu traneksamowego w stanach nagłego zagrożenia zdrowotnego. W całym dziele naukowym artykuł ten pełni rolę wstępu, zarysowując kontekst problemu naukowego. Artykuł ten nie budzi żadnych recenzenckich uwag.

Druga z publikacji to meta-analiza zatytułowana „*Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Emergency Trauma: A Systematic Review and Meta-Analysis*”. Autor poprawnie dokonał wyboru publikacji a następnie przeprowadził analizę statystyczną zawartych w nich danych. Mam następujące pytania odnośnie do treści tej publikacji: (1) Czy jest możliwe

przeprowadzenie analizy skuteczności kwasu traneksamowego w podgrupach pacjentów z urazem izolowanym i pacjentów z urazem wielomiejscowym/wielonarządowym? (2) Czy jest możliwe przeprowadzenie analizy skuteczności kwasu traneksamowego w kontekście ciężkości urazu? (3) Analiza przeprowadzona przez autorów doprowadziła do wniosku, że zmniejszenie śmiertelności pacjentów było widoczne w randomizowanych badaniach klinicznych, efektu takiego nie obserwowano w badaniach innego typu. Na tej podstawie, w sekcji „Discussion” autorzy formułują wnioski, iż (a) kwas traneksamowy należy podawać jedynie u pacjentów z objawami wstrząsu oraz (b) podanie kwasu traneksamowego powinno odbywać się bez zlecenia lekarskiego. O ile nie podejmuję tutaj polemiki z tymi twierdzeniami to nie widzę związku pomiędzy typem badania (RCT) a zawężaniem wskazań leczenia kwasem traneksamowym do wstrząsu. Na czym Doktorant i współautorzy oparli swoje rozumowanie?

Trzecia z publikacji jest zatytułowana „Efficacy and safety of tranexamic acid in pediatric trauma patients: Evidence from meta-analysis.”. Nie mam zastrzeżeń i uwag do tej pracy. Należy zwrócić uwagę, że doktorant i współautorzy po analizie danych nie stwierdzili istotnego statystycznie wpływu kwasu traneksamowego na śmiertelność w tej populacji. Analiza wykazała jednocześnie większe ryzyko drgawek u pacjentów leczonych kwasem traneksamowym.

Czwarta z publikacji jest zatytułowana „Place of tranexamic acid in traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.” Do tej publikacji mam następujące pytania: (1) Czy dostępne dane dotyczyły tylko pacjentów z izolowanymi urazami głowy czy też chorych, u których uraz głowy był elementem urazu wielonarządowego. Jeśli to byli pacjenci z urazem głowy jako jednym z elementów urazu wielonarządowego, to czy jest możliwe przeprowadzenie analizy skuteczności kwasu traneksamowego u pacjentów z izolowanym urazem głowy i z urazem wielonarządowym? (2) Czy jest możliwe przeprowadzenie analizy skuteczności kwasu traneksamowego w zależności od wyjściowego stanu pacjentów – np. od wyniku w Glasgow Coma Scale? Należy zwrócić uwagę, że w tej meta-analizie autorzy nie stwierdzili istotnej statystycznie różnicy w umieralności pacjentów leczonych i nieleczonych kwasem traneksamowym, przy wyższej częstotliwości drgawek u chorych z grupy otrzymującej lek.

Doktorant puentuje cykl swoich prac wnioskami. Pierwszy z nich brzmi „Kwas traneksamowy jest bezpiecznym lekiem antyfibrynolitycznym, który powinien zostać wprowadzony do

polских schematów postępowania zespołów wyjazdowych państwowego ratownictwa medycznego wobec pacjentów dorosłych z krwotokami urazowymi". Moje wątpliwości budzi określenie „bezpieczny lek". Autorzy wykazali, iż u pacjentów otrzymujących kwas traneksamowy częściej występowały drgawki. Jak można to skomentować w kontekście bezpieczeństwa? Moja druga wątpliwość dotyczy postulatu wprowadzania leku do schematów postępowania. W kontekście treści dysertacji postulat ten uważam za przedwczesny. Wprowadzenie leku do schematu postępowania jest możliwe wówczas, gdy znany jest algorytm podawania leku o udokumentowanej skuteczności. Osoba posługująca się schematem musi wiedzieć, jaką dawkę, w jakiej formie i w jakim czasie może podać. W publikacjach analizowanych przez Autora kwas traneksamowy podawany był w różny sposób (np. bolus, wlew w 10 minut, wlew w ciągu pierwszych 3 godzin). Czy dostępne dane pozwalają wskazać na najskuteczniejszy algorytm podawania leku w fazie przedszpitalnej? Pozostałe wnioski nie budzą moich zastrzeżeń.

Podsumowanie:

Lek. Mahdi al-Jeabory w swojej dysertacji przeprowadził poprawną metodologicznie analizę danych zebranych w opublikowanych doniesieniach dotyczących stosowania kwasu traneksamowego w urazach. Jest to wartościowa praca z punktu widzenia medycyny ratunkowej. Dzięki tej pracy udało się ustalić co jest faktem naukowym dotyczącym stosowania tego leku, a co jest wciąż kuszącą hipotezą naukową wymagającą weryfikacji w kolejnych badaniach prospektywnych.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r.

Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668)"

Postuluję dopuszczenie Doktoranta do kolejnych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. Mariusz Siemiński