

## Ocena rozprawy doktorskiej lek. med. Jakuba Jakubiaka

### **nt. „Zastosowanie etomidatu u pacjentów z otyłością olbrzymią poddawanych znieczuleniu ogólnemu”.**

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia WHO (*ang. World Health Organization*) w 2014 roku ponad 1,9 mld osób dorosłych, które ukończyły 18 lat, miało nadwagę. Spośród nich ponad 600 milionów to ludzie otyli. W 2014 roku około 13% światowej populacji dorosłych (11% mężczyzn i 15% kobiet) było otyłych. W latach 1980-2014 częstość występowania otyłości na świecie wzrosła ponad dwukrotnie.

Otyłość jest stanem charakteryzującym się zwiększeniem masy ciała poprzez wzrost ilości tkanki tłuszczowej (u mężczyzn powyżej 25%, a u kobiet powyżej 30%) spowodowany hipertrofia lub/i hiperplazją adipocytów. Najpowszechniej stosowanym parametrem służącym do rozpoznawania i oceny stopnia otyłości jest wskaźnik masy ciała BMI (*ang. Body Mass Index*), zwany także wskaźnikiem *Queteleta*. Uzyskuje się go dzieląc masę ciała (kg) przez wzrost do kwadratu (m<sup>2</sup>). Według Światowej Organizacji Zdrowia, u osób dorosłych otyłość rozpoznajemy przy wartości równej i wyższej od 30kg/m<sup>2</sup>, w tym za otyłość III stopnia (tzw. otyłość olbrzymią) uznaje się wartość BMI równą i większą od 40 kg/m<sup>2</sup>.

W powstawaniu otyłości bierze udział szereg czynników: genetyczne, środowiskowe (m.in. dieta i aktywność fizyczna), społeczne, kulturowe oraz stan hormonalny organizmu. Wśród uwarunkowań biologicznych predysponujących do wystąpienia otyłości istotną rolę odgrywają czynniki genetyczne, a dziedziczenie otyłości ma charakter poligenowy. Mutacje mogą dotyczyć genów regulujących pobieranie pokarmu, przemianę materii lub dojrzewanie adipocytów. Wyróżnia się 3

zasadnicze typy otyłości uwarunkowanej genetycznie: jednogenową, wchodząca w skład zespołu genetycznego i wielogenową.

Poza czynnikami genetycznymi również czynniki biologiczne mogą mieć znaczenie w powstawaniu otyłości. Uszkodzenie podwzgórza (przez proces zapalny lub nowotworowy) i jader brzuszno - przyśrodkowych podwzgórza mogą powodować rozwój otyłości. Dochodzi wtedy do nadmiernego przyjmowania pokarmów oraz zaburzeń układu autonomicznego.

Nie ma jednak wątpliwości, co do faktu, że otyłość jest w dużej mierze skutkiem działania czynników środowiskowych. Najczęstszą przyczyną powstawania otyłości jest przekarmianie (zbyt duża wartość energetyczna pożywienia w stosunku do zapotrzebowania organizmu) i brak aktywności fizycznej, co prowadzi do dodatniego bilansu energetycznego.

Udowodniono związek przyczynowy między otyłością i występowaniem wielu chorób, między innymi: obturacyjnego bezdechu sennego, astmy oskrzelowej, nowotworów macicy, prostaty, okrężnicy, piersi, trzustki i pęcherzyka żółciowego, choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego, nadciśnienia związanego z ciążą, przerostu lewej komory serca, kardiomiopatii, miażdżycy, choroby zakrzepowozatorowej, nadciśnienia płucnego, udarów mózgu, wysiłkowego nietrzymania moczu, niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby, choroby refluksowej, cukrzycy typu 2, zespołu metabolicznego, dyslipidemii, niepłodności, żyłaków kończyn dolnych, obrzęku limfatycznego, wyprzeń (bakteryjnych i grzybiczych), rogowacenia ciemnego, hirsutyizmu, zapalenia tkanki łącznej, choroby zwyrodnieniowej stawów i depresji. Otyłość coraz częściej definiowana jest jako najgroźniejsze schorzenie przewlekłe, które zyskało miano choroby cywilizacyjnej XXI wieku, która staje się coraz częstsza przyczyna zgonów na całym świecie. Rosną również koszty leczenia powikłań otyłości i chorób jej towarzyszących.

Leczenie otyłości olbrzymiej metodami chirurgicznymi jest obecnie najskuteczniejszą i coraz bardziej powszechnie stosowaną metodą leczenia. Metodą znieczulenia z wyboru w laparoskopowej chirurgii bariatrycznej jest znieczulenie ogólne dotchawicze. Biorąc jednak pod uwagę całokształt zmian kinetyki leków (dystrybucja, biotransformacja, wydalanie) oraz zmian w objętości dystrybucji u osób otyłych dobór dawek leków może być trudny. Nadmiar tkanki tłuszczowej powoduje zmiany kinetyki leków głównie na etapie dystrybucji i eliminacji. Ustalając dawkę leków u osoby otyłej, należy brać pod uwagę właściwości fizykochemiczne leku oraz

szlak przemian metabolicznych. Przyjęcie niewłaściwego wskaźnika masy ciała podczas obliczania dawki leku może prowadzić do przedawkowania i nasilenia działań niepożądanych lub nieskuteczności klinicznej w przypadku zastosowania dawki zbyt niskiej. Standardowe dawkowanie wszystkich leków nie tylko anestezyjologicznych jest opracowane na podstawie badań u osób z prawidłową masą ciała. Dlatego istotnym czynnikiem odpowiedzialnym za sukces terapeutyczny u chorych z otyłością jest właściwy dobór wszystkich leków stosowanych w okresie okołoperacyjnym w tym ustalenie właściwego ich dawkowania. Do tych niezwykle interesujących i ważnych zagadnień odnosi się Doktorant w swojej pracy doktorskiej.

Rozprawa zawiera 99 stron, 29 rycin i 18 tabel. Praca ma układ typowy dla tego typu opracowań. Podzielona została na 7 rozdziałów, ponadto zawiera streszczenia w języku polskim i angielskim, oraz spis piśmiennictwa - 85 starannie dobranych pozycji, spis tabel oraz spis rycin.

Wstęp pracy, przedstawiony na 22 stronach, zapoznaje czytelnika z problematyką zarówno epidemiologii otyłości, metodami jej oceny, patofizjologią, zmianami anatomicznymi i fizjologicznymi będącymi konsekwencją otyłości, farmakokinetyką leków u osób otyłych oraz metodami chirurgicznego leczenia otyłości. Należy podkreślić, że zagadnienia te zostały omówione w sposób bardzo szczegółowy i zgodnie ze współczesną wiedzą medyczną.

Celami ocenianej pracy były:

1. Określenie dawki etomidatu niezbędnej do uzyskania właściwej głębokości snu anestetycznego w czasie indukcji do znieczulenia.
2. Opracowanie schematu dawkowania etomidatu u pacjentów otyłych, w tym uzyskanie odpowiedzi czy dawka leku powinna być wyliczana na: masę rzeczywistą, beztłuszczową, należną czy skorygowaną?
3. Ocena stabilności układu krążenia podczas indukcji znieczulenia z zastosowaniem etomidatu.

Badaniem objęto 47 chorych w wieku między 33-43 lat, obu płci zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego otyłości olbrzymiej w klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej AM w Łodzi.

W rozdziale „Metody” przedstawiono w sposób czytelny i przekonujący metodologię przeprowadzonych badań, co warunkuje istotną wartość i rzetelność

wyników oraz opisano szczegółowo protokół znieczulenia oraz schemat monitorowania chorego do operacji bariatrycznej. Ponadto w rozdziale tym znajdują się szczegółowe opisy metodyki obliczeń statystycznych. Zarówno parametry badane, jak i metody statystyczne, wykorzystane w badaniach Doktoranta, zostały wybrane prawidłowo, a ich zastosowanie warunkowało uzyskanie wiarygodnych wyników. Należy podkreślić, iż o bardzo dużej wartości poznawczej przeprowadzonych badań stanowi także fakt, że Doktorant dokonał analizy porównawczej parametrów ważnych także dla praktyki klinicznej.

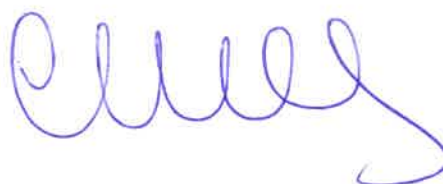
W świetle powyższych rozważań, uzyskane przez Doktoranta wyniki badań są bardzo interesujące, bowiem wykazał On, że lekiem z wyboru w analizowanej grupie chorych powinien zostać etomidat. Farmakokinetyka i farmakodynamika etomidatu pozwala na bezpieczne prowadzenie indukcji i zabiegu u chorych z otyłością olbrzymią. Badanie wykazało również, że dawkowanie etomidatu powinno być wyliczane w oparciu o masę należną i na masę beztłuszczową. Etomidat okazał się również lekiem nie wpływającym statystycznie znamienne na monitorowane podstawowe parametry życiowe w tym wartości tętna ani ciśnienia krwi. Należy podkreślić, że wyniki tych badań są bardzo ważne dla praktyki klinicznej każdego anestezjologa nie tylko zajmującego się anestezją bariatryczną, ponieważ chorzy z otyłością poddawani są różnym procedurom chirurgicznym i z powodu różnych powikłań są również częstymi pacjentami w oddziałach intensywnej terapii.

Pragnę podkreślić, że interpretację wyników Doktorant przeprowadził bardzo starannie i rzetelnie. Dyskusja jest napisana poprawnie i co najistotniejsze – przejrzysta, a czyta się ją z dużą przyjemnością. Doktorant logicznie interpretuje uzyskane w badaniach własnych wyniki w oparciu o „bardzo szeroko” cytowane pozycje piśmiennictwa. Wysunięte przez Doktoranta wnioski są spójne z postawionym celami pracy oraz wynikami przeprowadzonych badań. Rozprawa doktorska jest napisana poprawnym językiem w sposób przejrzysty i zrozumiały, a Doktorant wykazał się umiejętnością zaprogramowania badań i ich przeprowadzenia w oparciu o właściwą metodykę, umiejętnością interpretowania uzyskanych wyników i posługiwania się piśmiennictwem. Dlatego wysoko oceniam całość rozprawy doktorskiej, która wg mnie wnosi bardzo istotne elementy zarówno poznawcze, jak i ważne z punktu widzenia praktyki klinicznej.

Uważam, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. med. Jakuba Jakubiaka nt. **„Zastosowanie etomidatu u pacjentów z otyłością olbrzymią, poddawanych znieczuleniu ogólnemu”** spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (*Dz. U. Nr 45, poz. 595, z późn. zm.*), przeto mam zaszczyt wnosić do Wysokiej Rady Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. med. Jakuba Jakubiaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Bardzo czytelna i wielokierunkowa analiza uzyskanych wyników, rzetelna ich ocena, poznawcza wartość uzyskanych wyników oraz pionierski, w skali naszego kraju, charakter badań skłaniają mnie do złożenia wniosku o wyróżnienie tej pracy przez Wysoką Radę Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Dr hab. n med. Małgorzata Malec-Milewska, prof. CMKP

A handwritten signature in blue ink, consisting of a series of loops and a long tail, likely belonging to Małgorzata Malec-Milewska.