

Dr hab. n. med. Waldemar Machała  
Prof. nadzw. Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
Kierownik  
Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
Centralny Szpital Kliniczny  
92-213 Łódź  
ul. Pomorska 251  
tel.: 42 201 42 10  
fax: 42 201 42 11  
e-mail: [waldemar@machala.info](mailto:waldemar@machala.info)  
[waldemar.machala@umed.lodz.pl](mailto:waldemar.machala@umed.lodz.pl)

Łódź, dn. 05 września 2019 r.

**O C E N A  
R O Z P R A W Y     D O K T O R S K I E J**

**Lek. Piotra Pietraszewskiego na temat:**

**„Badanie zastosowania sugammadeksu do zapobiegania resztkowemu zwiotczeniu i powikłaniom z nim związanych u pacjentów w wieku powyższej 65 z poddawanych znieczuleniom w znieczuleniu ogólnym”**

Recenzja zlecona Uchwałą Rady Naukowej Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi sygn. DZ/282/2019 z dn. 24 czerwca 2019 r.

Użycie środków zwiotczających mięśnie było bez wątplenia przełomem w anestezjologii. Pierwsze ich podanie w celach leczniczych w latach czterdziestych XX w. dało również większe możliwości operacyjne, pozwalające m.in. zwiększyć zakres wykonywanych zabiegów i czas ich trwania.

Synteza coraz to nowych leków używanych do znieczulenia, wśród których należy wymieć środki zwiotczające mięśnie, opioidowe leki przeciwbólowe i leki nasenne (tak wziewne, jak i dożylnie) pozwala dzisiaj mówić o tzw. adekwatnej anestezji.

Adekwatna anestezja to technika dedykowana indywidualnie. Należy przez to rozumieć, że kompetentny lekarz anestezjolog dobiera dla chorego w sposób indywidualny: rodzaj znieczulenia, leki niemu służące i monitorowanie, dzięki któremu stan chorego będzie monitorowany w ciągły sposób w okresie okołoperacyjnym.

Wybór technik służących monitorowaniu stanu chorego w czasie anestezji można podzielić na podstawowy i rozszerzony. Do pierwszego rodzaju konieczne jest przypisanie parametrów, świadczących o stanie fizycznym chorego, tzn. takich, których *odchylenie od normy* wiązało się będzie z wystąpieniem stanu zagrożenia życia (wysycenie hemoglobiny tlenem, częstość pracy serca, końcowo-wydechowe stężenie dwutlenku węgla, EKG, ciśnienie tętnicze krwi, temperatura ciała). Rozszerzone monitorowanie wymagało będzie użycia dodatkowych instrumentów i zwykle będzie miało charakter inwazyjny (pomiar

ciśnienia tętniczego krwi met. bezpośrednią, tj. po nakłuciu tętnicy obwodowej, czy oznaczenie parametrów hemodynamicznych możliwych do uzyskania choćby dzięki użyciu mało- lub bardziej inwazyjnych technik, z użyciem cewnika Swan'a-Ganz'a włącznie).

Pozostaje wreszcie monitorowanie znieczulenia, jego cech. Należą do nich:

- Monitorowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.
- Monitorowanie stopnia nocycypcji.
- Monitorowanie głębokości snu.

**Monitorowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego** powinno odbywać się rutynowo, u każdego chorego poddanemu anestezji z użyciem środków zwiotczających mięśnie – ZAWSZE. Ten bowiem sposób postępowania zapewnia m.in.:

- Informacje dla anestezjologa o:
  - Możliwości znalezienia optymalnego czasu do wykonania intubacji.
  - Stopniu metabolizowania leku.
  - Momencie ew. podania leków przerywających blokadę nerwowo-mięśniową (należących do inhibitorów cholinesterazy, czy sugammadeksu – gdyby użyte były leki z grupy aminosteroidów).
  - Momencie bezpiecznej ekstubacji (jeżeli współczynnik ciągu czterech impulsów – TOFR > 0,9).
  - Przewidywaniu możliwości wystąpienia blokady resztkowej, gdyby TOFR < 0,9, a chory miałby na tyle silne odruchy ze strony górnych i dolnych dróg oddechowych, że konieczna byłaby wcześniejsza ekstubacja.
- Utrzymania odpowiedniego zwiotczenia (tzw. chirurgicznego), pozwalającemu chirurgowi w komforcie wykonać operację.

**Monitorowanie stopnia nocycypcji** jest coraz częściej praktykowane „przy okazji”, ponieważ współczesne pulsoksymetry wyposażone są w oprogramowanie pozwalające na interpretację parametru *surgical pleth index* (SPI).

**Monitorowanie głębokości snu** wymaga użycia monitorów BIS, lub Entropii. Stanowiska znieczulenia są w nie rutynowo wyposażone, ale koszt jednorazowych elektrod przekracza możliwości finansowe wielu szpitali, aby były one rutynowo stosowane. Nie zmienia to imperatywu monitorowania głębokości snu u chorych z grup ryzyka wystąpienia niezamierzonego powrotu świadomości w czasie anestezji (ciężki stan fizyczny – niestabilność hemodynamiczna, ofiary urazów, operacje z użyciem aparatu płuco-serce, ciężarne znieczulane ogólnie do cięcia cesarskiego).

Powrócę myślą do zwiotczenia mięśni. Zatem przewodnictwo nerwowo-mięśniowe musi być monitorowane w każdym zabiegu u każdego chorego poddanego znieczuleniu ogólnemu z użyciem środków zwiotczających mięśnie. Rozpoczęcie monitorowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego należy rozpocząć w czasie indukcji znieczulenia (po wystąpieniu snu) od stymulacji pojedynczym bodźcem (STS) – dla wyznaczenia bodźca supramaksymalnego (trwa to ok. 20-30 sek.). Po wyznaczeniu bodźca supramaksymalnego dokonywana jest konwersja do ciągu czterech impulsów (TOF). TOF musi być monitorowany w sposób ciągły, tj. przez całe znieczulenie (sekwencja TOF podawana jest co 12-20 sek.). Jeżeli w czasie

znieczulenia TOF=0, to stopień głębokości blokady nerwowo-mięśniowej oznaczany jest przez tzw. liczbę potężcową (PTSC). Pod koniec znieczulenia środki przerywające blokadę nerwowo-mięśniową (nie odwracające blokadę, a przerywające blokadę) można bezpiecznie podać jedynie wówczas, kiedy liczba odpowiedzi na TOF wynosi  $>2$  (zatem kiedy chory jest jeszcze zaintubowany i wentylowany mechanicznie). Chorego można ekstubować, jeżeli TOFR $>0,9$ .

Reszkowa blokada nerwowo-mięśniowa może zatem zostać obiektywnie oceniona JEDYNIĘ wówczas, kiedy monitorowane było przewodnictwo nerwowo-mięśniowe przez cały zabieg operacyjny. Jednak dla oceny stopnia blokady reszkowej dedykowana jest tzw. podwójna salwa (DBS), lub TOF (mniej rekomendowany).

Do **oceny** przedstawiono mi pracę w twardej oprawie, o wydruku jednostronnym (komputerowym). Praca zawarta została na 156 stronach maszynopisu. Została podzielona na 10 rozdziałów – Wykaz stosowanych skrótów, Wstęp, Założenia i Cele Pracy, Materiał i Metody, Wyniki i Wnioski, Dyskusję, Piśmiennictwo, Spis tabel i rycin, oraz Streszczenia w języku polskim i jęz. angielskim. Układ pracy nie jest w pełni typowy dla prac naukowych, bowiem wnioski zostały umieszczone w rozdziale Wyniki i Wnioski (na stronach 89, 94, 102) i mając charakter tzw. wniosków wynikowych, tzn. nie w pełni odpowiadają celom pracy zawartym na stronie 54.

W **indeksie skrótów** konieczne będzie doprecyzowanie w odniesieniu do 3 skrótów:

- DBS – double burst stimulation (z ang. stymulacja podwójną salwą, w miejsce użytego przez doktoranta określenia - podwójny bodziec tężcowy).
- FEV1 – to z kolei natężona objętość wydechowa (nie oddechowa) pierwszosekundowa.
- Skala ASA – to skala stanu fizycznego, opracowana przez Amerykańskie Towarzystwo Anestezjologiczne.

We **Wstępie** doktorant opisał miejsce środków zwiotczających w anestezjologii. Przybliżył aspekty historyczne opisując drogę, jaką w ciągu ostatnich bez mała 80 lat przebyła anestezja. W dobrze napisanym rozdziale znalazły się informacje dotyczące rodzajów bloku nerwowo-mięśniowego (w tym fizjologię łącza nerwowo-mięśniowego), jego charakterystyki (blok depolaryzacyjny i niedepolaryzacyjny) oraz leków je wywołujących. Zaletą tego rozdziału są informacje dotyczące monitorowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, etapów znieczulenia (ustępowania blokady i technik je identyfikujących) i leków służących przerwaniu blokady (doktorant wielokrotnie w pracy używa bardzo nieszczęśliwego określenia „odwrócenie blokady”).

W rozdziale tym autor (podobnie, jak w **Dyskusji**) przytacza prace wielu autorów, którzy wykazując zalety monitorowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego – sami go nie monitorują. Z tego też powodu recenzent był zaskoczony faktem, że sam doktorant nie

monitorował rutynowo PMR w swoich badaniach, ograniczając się jedynie do jednokrotnego pomiaru..., dla oceny resztkowej głębokości blokady (strona 60 – pierwszy akapit).

We wstępie można przeczytać o różnicach w przewodnictwie nerwowo-mięśniowych w grupie seniorów. To ważne, bo starzejemy się i leczenie zabiegowe z udziałem anestezjologa będzie coraz częstsze.

Aż prosiłoby się umieścić we wstępie wiele akapitów dotyczących zjawiska resztkowego bloku nerwowo-mięśniowego (precyzyjnie opisanego), które doktorant zawarł w **Dyskusji**. To właśnie bowiem blokada resztkowa była zainteresowaniem badawczym doktoranta i zdaniem recenzenta jej miejsce jest we wstępie pracy.

Doktorant niepotrzebnie (w opinii recenzenta) na dwóch stronach rozdziału **Założenia i cele pracy** zawarł dane statystyczne dotyczące m.in. starości (ich miejsce jest we wstępie).

Ponadto cele pracy zostały sformułowane przez doktoranta bardzo nieprecyzyjne. Recenzent odniósł się do celów pracy (napisanych przez doktoranta – kursywa; recenzent – bez kursywy, kolor czerwony):

1. *Ocena zastosowania sugammadeksu do zapobiegania resztkowemu zwiotczeniu mięśni u ludzi > 65rż. – nie wiem, w jaki sposób rozumieć ten cel? Zapobiegać bowiem można wystąpieniu blokady resztkowej przez podanie sugammadeksu. Ocenic można natomiast rodzaj blokady i jej natężenie. Po wtóre zastosowanie sugammadeksu całkowicie przerywa blokadę, co możliwe jest do zobiektywizowania przez użycie monitora przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.*
2. *Ocena skali problemu resztkowego zwiotczenia mięśni po operacji w znieczuleniu ogólnym u ludzi starszych – rozumiem, że doktorant miał na myśli skalę zjawiska, czyli częstość występowania blokady resztkowej u chorych, których poddał znieczuleniu.*
3. *Badanie wpływu sugammadeksu na częstość krytycznych zdarzeń oddechowych u ludzi > 65 rż. Ależ to nie sugammadeks wpływa na częstość zdarzeń krytycznych po zakończeniu anestezji, tylko blokada resztkowa!!! Sugammadeks efektywnie przerywa blokadę nerwowo-mięśniową, spowodowaną przez niedepolaryzujące środki zwiotczające.*
4. *Analiza wpływu resztkowej blokady nerwowo-mięśniowej na wystąpienie pooperacyjnych zaburzeń kognitywnych u ludzi > 65 rż. W opinii recenzenta (i wielu autorów - piśmiennictwo) to nie blokada nerwowo-mięśniowa wpływa na wystąpienie pooperacyjnych zaburzeń kognitywnych, tylko przebieg anestezji (m.in. hipotensja – na pierwszym miejscu; hipotonia; szeroko pojęte zaburzenia perfuzji oraz rodzaj użytych leków – przede wszystkim nasennych i opioidowych, które działają synergistycznie), a nie resztkowa blokada nerwowo-mięśniowa.*

Dla realizacji celu pracy Doktorant względnie prawidłowo zaplanował metodę badawczą (**Materiał i Metody**) i uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Niestety i tutaj recenzent ma kilka zastrzeżeń. Doktorat na stronie 56 w rozdziale 1.2 pisze, że „wszyscy pacjenci wypełniali ankietę dotyczącą aktualnego stanu zdrowia i historii przebytych chorób. Na jej podstawie określano stan fizyczny ASA”. Recenzent nie może się zgodzić z taką kwalifikacją stanu fizycznego, bowiem o stanie fizycznym można mówić po badaniu przedmiotowym chorego (stąd nazwa „skala stanu fizycznego”).

Zaletą metodologii było dobranie ankiety – skali oceny stanu psychicznego – MMSE dla oceny wystąpienia zaburzeń poznawczych. Jest prosta, szybka i wiarygodna.

W rozdziale 1.6 – Badanie resztkowego zwiotczenia dużym zaskoczeniem dla recenzenta było stwierdzenie doktoranta, że „podczas zabiegu nie monitorowano rutynowo transmisji nerwowo-mięśniowej” oraz że „podczas wybudzenia ze znieczulenia dokonywano jednokrotnego pomiaru w celu oceny głębokości resztkowej blokady nerwowo-mięśniowej”. **Recenzent we wstępie niniejszej recenzji przedstawił kanony monitorowania blokady nerwowo-mięśniowej. Kanony natomiast nie dopuszczają odstępstw.**

Za sporą niedoskonałość metodologiczną recenzent uznaje, że chorzy otrzymywali lek przerywający blokadę nerwowo-mięśniową (sugammadeks), kiedy TOFR > 0,9, po ekstubacji i dodatkowo na sali wybudzeń. W jakim celu, skoro TOFR > 0,9 świadczy o przerwaniu blokady nerwowo-mięśniowej. Recenzent nie bardzo znajduje sens takowego postępowania, ponieważ (najważniejsze powody):

- Sugammadeks jest lekiem przerywającym blokadę nerwowo-mięśniową, kiedy konieczne jest przywrócenie siły mięśniowej porównywanej do tej sprzed znieczulenia. Sugammadeks należy zatem podać, kiedy m.in. chory nie osiągnął wystarczającej siły mięśniowej (resztkowa blokada nerwowo-mięśniowa): TORR < 0,9.
- Chory u którego TOFR < 0,9, ma przeciwwskazania do podania inhibitorów cholinoesterazy.
- A dodatkowo chory jest niewydolny oddechowo, zaintubowany i wentylowany respiratorem.

**Metody analizy statystycznej** użyte w pracy zostały właściwie dobrane, dzięki czemu **Wyniki** pracy zostały opracowane rzetelnie, choć nieco *chaotycznie*. Przez to recenzent spędził sporo czasu, zanim zrozumiał zamysł Doktoranta w odniesieniu do porównywanych przez niego parametrów.

Wyniki badań ponadto zostały przedstawione w postaci tabel i wykresów.

W **Dyskusji** recenzent się spotkał z innowacyjnym umieszczeniem przez doktoranta **Wniosków**. **Wnioski** bowiem umieszczone zostały w treści rozdziału i znajdują się w różnych miejscach – nie stanowiąc odrębnego rozdziału, a który byłby podsumowaniem badań i zebranych wyników. W opinii recenzenta wnioski mają (jak zaznaczono na wstępie) charakter obserwacyjny i dodatkowo nie odpowiadają one ściśle na postawione przez doktoranta założenia. Wnioski zredagowane przez doktoranta mają brzmienie (doktorant – *kursywa*; recenzent – bez kursywy, kolor czerwony):

1. Strona 89: Otrzymane wyniki pozwalają na stwierdzenie występowania istotnej statystycznie różnicy po zabiegu w poziomie zmiennej MMSE (po uwzględnieniu wpływu innych zmiennych). Co po uwzględnieniu braku różnic przed zabiegiem skłania do wyciągania wniosku o istotnym wpływie podawania leku na poziom tej zmiennej. **Ale o jaką różnicę chodzi? Wyniki testów kognitywnych mogą bowiem być zaburzone w wyniku anestezji, lub nie... .**  
Wniosków tych nie potwierdza jednak porównanie zmian po zabiegu w porównaniu do poziomu zmiennej przez zabiegiem na poziomie pojedynczych pacjentów. Aby ostatecznie rozstrzygnąć tę kwestię należałoby prowadzić dalsze badania – być może na wielkości zmian u poszczególnych pacjentów wpływ mają jeszcze inne czynniki nieuwzględnione w analizie.
2. Strona 94: Po pierwsze możemy stwierdzić, że poziom zmiennej FEV1 w grupach zależy od przynależności do grupy wiekowej (zarówno przed zabiegiem, jak i po). Po drugie otrzymane wyniki są spójne (przed zabiegiem vs po zabiegu oraz badanie różnic) i można stwierdzić brak wpływu podawania analizowanego leku na poziom zmiennej FEV1. **Podobnie tutaj zatem FEV1 przed anestezją i po jej zakończeniu jest niższy (czy też nie jest) u chorych starszych? To, że wartości spirometrii dynamicznej są niższe w odniesieniu do FEV1 jest zjawiskiem powszechnie znanym. Jak natomiast zachowuje się FEV1 po przywróceniu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego (tzw. pełnym odkuraryzowaniu) – można z dużym prawdopodobieństwem przewidywać... - jest zbliżony do wartości sprzed znieczulenia.**
3. Strona 102: W przypadku zmiennej FVC możemy z powyższych analiz wnioskować o trochę innej reakcji pacjentów z najstarszej grupy wiekowej na podawany lek. W grupie badanej wyniki wskazują na niższy spadek zmiennej FVC w porównaniu do grupy kontrolnej. Dla pozostałych grup wiekowych nie obserwujemy takiej zależności (zmiany w obu grupach są podobne). **FVC, czyli nasiloną pojemność życiowa, zatem element tzw. spirometrii dynamicznej (czynnościowej).**

Jeszcze inny wniosek znalazł się w streszczeniu pracy (strona 154). Brzmi on (doktorant – kursywa; recenzent – bez kursywy, kolor czerwony):

*Sugammadex okazał się skutecznym lekiem w walce z resztkowym zwiotczeniem mięśni u ludzi powyżej 65 rż. Szybkość działania, wysoka skuteczność i brak skutków ubocznych (doktorant nie badał skutków ubocznych sugammadeksu) przełożyła się na zmniejszenie ryzyka pooperacyjnych powikłań płucnych w grupie badanej. Trudno przesądzić, czy prawidłowa pooperacyjna oksygenacja krwi (doktorant oceniał jedynie wysycenie hemoglobiny tlenem, a nie prężność tlenu we krwi tętniczej) na skutek ustąpienia blokady nerwowo-mięśniowej, przełoży się rzeczywiście na właściwości poznawcze starszych pacjentów w tej grupie (dlaczego trudno przesądzić? – przecież był to jeden z celów pracy). Uzyskane wyniki pokazują pewną tendencję, ale jaką tendencję?).*

**Dyskusja** została poprowadzona w sposób akceptowalny. Doktorant odniósł wyniki prowadzonych przez siebie badań do aktualnie obowiązującego piśmiennictwa. Nie sposób jednak pominąć milczeniem stwierdzenia użytego przez doktoranta na stronie 124. Brzmi ono: Intubacja dotchawicza chroni drogi oddechowe, ale zwiększa przestrzeń martwą... . Otóż intubacja zmniejsza przestrzeń martwą (bezużyteczną) i zmniejsza ryzyko przedostania się treści pokarmowej do dolnych dróg oddechowych (ale jedynie zmniejsza, ponieważ w czasie spontanicznego wdechu tchawica ulega rozszerzeniu..., i to jest ten moment, kiedy ściana mankietu uszczelniającego może przestać przylegać do ściany tchawicy).

**Piśmiennictwo** zostało przedstawione w sposób niechlujny.

Doktorant powołał się na 190 pozycji piśmiennictwa. Kolejność, z którą doktorant publikuje piśmiennictwo jest niezrozumiałą dla recenzenta i panuje w nim chaos - nie jest bowiem ułożone ani w kolejności alfabetycznej ani pod względem kolejności cytowania. W treści pracy brakuje odnośników do 4 pozycji piśmiennictwa, znajdujących się w spisie (18, 19, 61, 104).

W żadnej publikacji recenzent nie znalazł numerów woluminów i stron, na których i na których zostały wydrukowane artykuły. Oznacza, że po informacji o autorach, tytule i nazwie periodyku, widnieje jedynie rok wydania.

W pozycjach 13, 14, 20, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 38, 39, 44, 47, 48, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 57, 58, 65, 87, 90, 93, 95, 119, 180 – publikacja rozpoczyna się od pierwszej litery imienia lub od całego imienia.

Aż 10 publikacji w spisie to strony internetowe, wśród nich 3 to Wikipedia (184,185 i 186). Powoływanie się na treści zawarte w Wikipedii jest nieprofesjonalne (strona ta nie ma bowiem certyfikatu *Health on the Net - HON*).

Praca zawiera 34 tabele i 36 rycin. Niektóre ryciny są obrazami skopiowanymi ze stron internetowych (i tak rycina 1 to pozycja w piśmiennictwie 181, 2-183, 3-184, 4- 186, 5-182, 6-187, 7- 188, 8-189, 9-190, 10-185). Z tabelami sytuacja jest podobna - niektóre są skopiowane z artykułów: tabela 1 i 2 to piśmiennictwo 34, 4-40,5-31, 6-58, 31-87, 33-140, 34-162.

22 pozycje piśmiennictwa to publikacje polskojęzyczne, pozostałe są w języku angielskim. Najstarsze publikacje pochodzą z 1942 r. (21), 1946 (23), 1954 (8), 1975 (24), 1978 (78, 80). Najstarsza publikacja polskojęzyczna pochodzi z roku 1975. Kilka artykułów powstało w latach 80. Natomiast najnowsze opublikowane zostały w 2017 r. (148, 154,1 62); 74 publikacji - po roku 2010.

Przestawioną rozprawę oceniam jako akceptowalną (co najwyżej).

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dn. 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.), co upoważnia mnie do przedłożenia Wysokiej Radzie Naukowej

Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosku o dopuszczenie lek  
Piotra Pietraszewskiego do dalszych etapów postępowania doktorskiego.

Z poważaniem

Ł. Medeiros

Ł. Medeiros