

RECENZJA

rozprawy lek. **Tomasza NAPIÓRKOWSKIEGO**

na stopień doktora nauk medycznych p.t.

„OCENA PORÓWNAWCZA PROPOFOLU I SEWOFLURANU W ENDOSKOPOWYCH RESEKCJACH GUZÓW PRZYSADKI MOZGOWEJ”

*Miarą bezpieczeństwa znieczulenia
są powikłania, które nie miały miejsca*

Edge Morgan /Science Fiction/

Anestezjologia i szeroko pojęta chirurgia są z sobą nierozzerwalnie połączone. Rozwój nowoczesnego znieczulenia zapoczątkowany przez Humphrey'a Davy'ego, Williama Mortona, Johna Snow, a w Polsce przez Ludwika Bierkowskiego i Antoniego le Bruna przyczynił się niewątpliwie do udoskonalania metod i technik chirurgicznych, spowodował poszukiwanie nowych, bezpiecznych i nieinwazyjnych rozwiązań. Postęp chirurgii, z kolei, wymusza wprowadzanie nowych leków, sposobów znieczulenia, monitorowania przebiegu anestezji, z nadrzędnym celem, jakim jest bezpieczeństwa operowanych osób.

Guzy przysadki mózgowej stanowią niewielki odsetek nowotworów wewnątrzczaszkowych. Ale jednocześnie są najczęściej rozpoznawanym procesem rozrostowym okolicy siodła tureckiego. Przeważnie są to guzy wydzielające prolaktynę, hormon wzrostu lub hormon kortykotropowy; znaczny odsetek to guzy hormonalnie nieczynne, często wywołujące objawy neurologiczne.

Leczenie chirurgiczne, zapoczątkowane przez Harvey'a Cushinga, ewoluowało ostatecznie w kierunku technik mikrochirurgicznych, endoskopowych.

Podstawowymi zadaniami anestezjologa w neurochirurgicznych zabiegach endoskopowych jest zapewnienie nieruchomego pola operacyjnego z minimalnym krwawieniem oraz niedopuszczenie do wahań mózgowego przepływu krwi. Stąd niezmiennie ważny jest wybór podstawowego środka anestetycznego oraz leków uzupełniających znieczulenie i korygujących jego przebieg.

Przedstawiona do recenzji rozprawa lekarza Tomasza Napiórkowskiego : „**Ocena porównawcza propofolu i sewofluranu w endoskopowych resekcjach guzów przysadki mózgowej**” zawarta jest na 92 stronicach / w tym jedna pusta/ ilustrowana 5 fotografiami, 5 rycinami i 12 tabelami; poparta 106 cytowaniami, obejmuje 12 rozdziałów:

- wstęp,
- cel pracy,
- materiał,
- metody,
- wyniki,
- omówienie wyników i dyskusja,
- wnioski,
- streszczenie w języku polskim,
- streszczenie w języku angielskim,
- piśmiennictwo,
- aneks, zawierający 4 formularze

W obszernym **WSTĘPIE** Autor porusza i szczegółowo omawia szereg aspektów :

1. Kryteria znieczulenie do operacji przysadki mózgowej.
2. Gruczolaki przysadki mózgowej, ich przypuszczalną patogenezę, rodzaje, wydzielane hormony, sposoby leczenia i wskazania do interwencji operacyjnej.
3. Wybrane środki stosowane podczas anestezji, ich właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne.
4. Sterowaną stężeniem docelowym metodę stosowania propofolu.
5. Monitorowanie stopnia zniesienia świadomości na podstawie analizy zmodyfikowanego encefalogramu - BiSpectral Index - BIS.

CELEM PRACY Doktoranta było znalezienie optymalnej metody znieczulenia do endoskopowego usunięcia przysadki mózgowej.

Porównano 2 sposoby znieczulenia , w których podstawowymi lekami podtrzymującymi zniesienie świadomości były propofol albo sewofluran. Pozostałe elementy anestezji : premedykacja, zwiotczenie mięśni szkieletowych i analgezja były w obu grupach jednakowe

Oceniano:

- śródoperacyjną utratę krwi,
- czas od zakończenia operacji do rozintubowania chorego,
- stopień powrotu świadomości i funkcji poznawczych,
- stan poznawczy przed operacją i w drugim dniu po znieczuleniu,
- występowanie nudności i wymiotów po zabiegu operacyjnym.

MATERIAŁ I METODA

Badania wykonano w Klinice Nowotworów Układu Nerwowego Centrum Onkologii w Warszawie u 80 osób w wieku od 18 do 77 lat operowanych z powodu guza przysadki mózgowej. Wyróżniono 2 grupy po 40 chorych w stanie ogólnym zadowalającym /wg ASA I, II i II stopnia/. Rodzaj zaburzeń czynności przysadki mózgowej był niemal identyczny w obu grupach: guzy czynne hormonalnie, akromegalia, hiperprolaktynemia, choroba Cushinga.

Doktorant uzyskał akceptację Komisji Bioetycznej Centrum Onkologii Instytutu Marii Skłodowskiej – Curie, a wszyscy operowani chorzy, po zapoznaniu się z formularzem informacji, wyrazili pisemną zgodę na udział proponowanym badaniu

Nie wykazano różnic statystycznych między grupami pod względem wieku, masy ciała, stanu umysłowego osób zakwalifikowanych do badania.

W grupie I podstawowym środkiem anestetycznym był propofol podawany w systemie Target Controlled Infusion - TCI, w grupie II - sewofluran. Pozostałe leki, opioid – sufentanil i środek zwiotczający mięśnie szkieletowe – rokuronium, były stosowane w podobnych dawkach w obu grupach.

Przebieg anestezji : premedykacja, wprowadzenie, podtrzymanie, wyprowadzenie ze znieczulenia i opieka pooperacyjna, jak również technika chirurgiczna zostały szczegółowo przedstawione przez Doktoranta .

W czasie operacji monitorowano i:

- częstość serca,
- ciśnienie tętnicze mierzone inwazyjnie,
- wysycenie hemoglobiny tlenem.
- końcowo – wydechową prężność dwutlenku węgla,
- głębokość snu na podstawie Indeksu BiSpektralnego BIS,

oznaczano:

- stężenie propofolu w efektorze na podstawie metody Schneidera,
- stężenie końcowo – wydechowe oraz Minimalne Stężenie Anestetyczne MAC

sewofluranu,

- stężenie sufentanilu w efektorze metoda Geptsas,
- całkowitą dawkę propofolu,
- całkowitą dawkę sufentanilu

Rejestrowano:

- czas trwania operacji,
- czas trwania anestezji,
- czas do rozintubowania chorego.

Oceniane były również:

- warunki panujące w polu operacyjnym na podstawie krwawienia wg skali Boezaarta,
- stopień sedacji pooperacyjnej w skali 5-stopniowej w 1. 2. 5. 10. 30. i 60. minucie po znieczuleniu, t.j. od momentu, gdy obliczone stężenie propofolu w mózgu wynosiło 1µg/ml, a końcowo – wydechowe stężenie sewofluranu – 0,15 vol%.

- wyliczone stężenia propofolu i mierzone sewofluranu, przy jakich pacjent spełniał proste polecenia,

- stan świadomości na podstawie Orientation-Memory- Concentration Test oraz Rancho los Amigos Scale w 5. 15. 30. i 60. minucie po rozintubowaniu,
- skalę bólu VAS w 1 2. 10. 30. i 60. minucie po usunięciu rurki dotchawiczej,
- stan umysłowy chorego testem Mini Mental State Examination porównywany w drugim dniu po znieczuleniu z jego wynikiem przedoperacyjnym.

Dane dotyczące poszczególnych pacjentów zamieszczone zostały w załączniku zbiorczym nr 4.

Wyniki badań poddano **ANALIZIE STATYSTYCZNEJ** przy użyciu programu Statistica 13,3, wykorzystując testy Shapiro-Wilka, U - Manna-Whitneya, χ^2 raz analizę regresji logistycznej. Za poziom istotności uznano klasycznie $\alpha=0,05$.

W rozdziale **WYNIKI** Doktorant szczegółowo porównał zasadnicze elementy przebiegu operacji i anestezji oraz okresu pooperacyjnego:

1. **Krwawienie w polu operacyjnym** w anestezji propofolem lub sewofluranem. Porównanie wg skali Boezaarta wykazało przewagę sewofluranu; krwawienie było mniej nasilone. Jedynie w I stopniu skali „krwawienie nieznaczne – bez konieczności odsysania” lepszą ocenę uzyskał propofol. Autor pokusił się również o ustalenie możliwości przewidywania krwawienia śródoperacyjnego u badanych osób na podstawie analizy regresji logistycznej. Z modelu wynika, że w 95% można spodziewać się krwawienia w stopniu niskim 0 – II.

2. **Czas od zakończenia operacji do rozintubowania** chorego. Był średnio 2-krotnie krótszy u pacjentów, u których podstawowym środkiem anestetycznym był sewofluran.

3. **Powrót świadomości** testem Orientation Memory Concentration oraz na podstawie Rancho los Amigos Scale. Nie stwierdzono istotnych różnic w obu grupach, ani różnic wynikających z działania stosowanych leków. Czynnikiem mającym znaczenie był jedynie wiek pacjentów.

4. **Stan poznawczy** w zależności od podstawowego środka anestezji z wykorzystaniem jako narzędzia badawczego protokołu Mini Mental State Examination. Nie wykazano istotnych różnic.

5. **Występowanie nudności i wymiotów.** W grupie propofolu u 7,5% znieczulanych chorych konieczne było podanie leku przeciwwymiotnego – ondansetronu, zaś w grupie sewofluranu – ponad dwukrotnie częściej - u 20% znieczulanych osób. Obliczenia statystyczne świadczą, że różnica ta nie ma istotnego znaczenia.

W zwięzłym 10 – stronicowym **omówieniu wyników i dyskusji** i skonfrontowaniu ich z dostępnym piśmiennictwem Autor ustosunkował się do zasadniczych elementów przebiegu operacji, okresu wyprowadzania z anestezji oraz oceny stanu poznawczego chorych w zależności od podstawowego środka anestetycznego. Zanalizował wszystkie poddane badaniu aspekty operacji i anestezji. Podkreślił warunki, jakie powinny być spełnione w zabiegach endoskopowych i niebagatelny wpływ znieczulenia. Szczególnie istotny jest bowiem dobór stosowanych środków anestetycznych i leków dodatkowych dla utrzymania stabilności hemodynamicznej. Nadmierne wahania ciśnienia tętniczego, szczególnie jego wzrost w decydujących momentach operacji, może utrudnić działanie neurochirurga, a poprzez zwiększenie krwawienia w polu operacyjnym pogorszyć wynik zabiegu. Przebieg okresu wyprowadzania zależy również od głównego etapu anestezji i manewrów chirurgicznych. Im jest krótszy, bez niekorzystnych zdarzeń, jakimi są nudności i wymioty, tym wcześniejsza możliwość oceny stanu poznawczego operowanych pacjentów.

Uzyskane wyniki i krytyczna szczegółowa ich ocena oraz porównanie z opiniami innych badaczy pozwoliły Autorowi na wyciągnięcie następujących wniosków:

1. Podczas anestezji ogólnej sewofluranem do endoskopowych resekcji guza przysadki mózgowej krwawienie w polu operacyjnym było istotnie mniejsze, niż w anestezji z użyciem propofolu.

2. Czas od zakończenia operacji do rozintubowania chorego, a więc czas po jakim możliwa jest współpraca chorego przy ocenie jego stanu świadomości i stanu neurologicznego był istotnie krótszy po zastosowaniu sewofluranu.

3. Stopień powrotu świadomości, czyli stan poznawczy chorych po znieczuleniu był porównywalny w obu grupach.

4. Nie obserwowano różnic stanu poznawczego między dniem poprzedzającym zabieg a dniem po jego dokonaniu.

5. Nudności i wymioty występowały częściej u chorych znieczulanych sewofluranem; u większej liczby osób konieczne było podanie leku przeciwwymiotnego.

Podsumowując : Sewofluran zastosowany w znieczuleniu ogólnym do resekcji endoskopowej guza przysadki mózgowej, zapewnia dobre warunki w polu operacyjnym, i umożliwia wczesną ocenę neurologiczną chorego.

Przedstawioną do recenzji rozprawę p.t. „**OCENA PORÓWNAWCZA PROPOFOLU I SEWOFLURANU W ENDOSKOPOWYCH RESEKCJACH GUZÓW PRZYSADKI MOZGOWEJ**” oceniam pozytywnie. We wszystkie dziedziny zabiegowych rozwijane są małoinwazyjne sposoby operacji, ograniczające doznania bólowe, zaburzenia metaboliczne, utratę krwi, umożliwiające wczesną szeroko pojętą rehabilitację chorych. Endoskopowe operacje przysadki mózgowej znalazły również swoje miejsce. Wzrasta bezpieczeństwo, skuteczność wyrównania zaburzeń endokrynologicznych i neurologicznych, zmniejszyła się znacząco częstość powikłań, a - subiektywnie dla chorych - uciążliwość leczenia. Tym większego znaczenia nabiera ustalenie standardów znieczulenia.

Z powyższych względów uznać należy za właściwy kierunek badań, jakich podjął się Doktorant.

CEL PRACY wytyczony został jasno i zwięźle.

BADANIA KLINICZNE zaplanowano prawidłowo z należyтым doбором pacjentów, sposobów anestezji oraz ocenianych elementów przebiegu zabiegu oraz pooperacyjnego stanu psychicznego i umysłowego badanych osób. Wyniki opracowane są szczegółowo, przedstawione na rycinach oraz tabelach zbiorczych.

ANALIZA STATYSTYCZNA jest wyjątkowo wnikliwa i wielokierunkowa. **PIŚMIENICTWO** ułożone w kolejności cytowań obejmuje 106 pozycji, w większości anglojęzycznych, 1 szwedzką, 2 w języku niemieckim, 5 pozycji polskich w tym 2 podręczniki, 3 artykuły autorów rodzimych (1 - autora dysertacji) opublikowane w czasopismach zagranicznych. 33 pozycje -31% pochodzą sprzed 2000 r /kilka z XX wieku/, 28 - 26% z lat 2001 – 2010, 28 - 26 %z okresu 2011 – 2019. 5 artykułów opublikowano w 2018 r a 2 w r.2019. Jako ciekawostkę można uznać cytaty prac naukowych z XIX wieku - , w tym Catona *Electrical currents of the brain*

Autor rozwiązał samodzielnie postawione problemy, wykorzystując zaplanowaną właściwie metodę badawczą. Porównywane grupy są idealnie dobrane, co stanowi rzadkość a umożliwia i ułatwia wyciągnięcie jednoznacznych, rzetelnych wniosków. Ocena krwawienia w operacjach przezklinowych przysadki mózgowej i znaczenia podstawowych środków anestetycznych nieczęsto jest przedmiotem doniesień klinicznych Wykorzystana do oceny przez Doktoranta metoda Boezaarta jest prosta przydatna praktycznie. Drugim istotnym elementem mającym wpływ na krwawienie w miejscu operowanym są pooperacyjne nudności i wymioty. Jak stwierdza autor mogą poważnie upośledzić ostateczny efekt operacji. Niewielka przewaga propofolu nad sewofluranem nie znalazła potwierdzenia statystycznego, można więc uznać, że wpływ obu leków nie ma istotnego znaczenia. Miara właściwego doboru metody anestezji jest, oprócz powyższych, powrót świadomości po zakończeniu procedury, umożliwiający wczesną ocenę stanu psychicznego i umysłowego osób operowanych. Ograniczenie pooperacyjnych zaburzeń poznawczych ma istotne znaczenie dla przebiegu wczesnego okresu pooperacyjnego i procesu zdrowienia. Porównanie wpływu anestezji z użyciem propofolu albo sewofluranu wykazało przewagę środka wziewnego nad dożylnym. Autor rozprawy zręcznie polemizuje z doniesieniami piśmiennictwa światowego, podkreślając jednocześnie , że poczynione osobiście obserwacje przemawiają za stosowaniem sewofluranu jako podstawowego środka anestetycznego w endoskopowych operacjach przysadki mózgowej.

Wnioski odpowiadają wytyczonemu celowi badań. Doktorant wykazał szeroką wiedzę teoretyczną, duże doświadczenie kliniczne oraz umiejętność opracowania naukowego. W pełni wykorzystał cytowane piśmiennictwo. Analiza przedoperacyjna stanu psychicznego i umysłowego znieczulanych osób oraz metody oceny we wczesnym okresie pooperacyjnym znacznie przekroczyły założenia i wzbogaciły pracę. Rozprawa stanowi cenny wkład do praktyki anestezjologicznej Rzetelnie wykonane badania i ich wyniki zasługują na szersze udostępnienie.

Obowiązkiem recenzenta jest zgłoszenie **UWAG KRYTYCZNYCH i DYSKUSYJNYCH.**

Skala American Society of Anesthesiologists ASA służy do oceny stanu ogólnego pacjenta, a nie stopnia ryzyka operacyjnego.

BIS Bispectral Index nie monitoruje głębokości anestezji, lecz jedynie głębokość snu. Głębokość znieczulenia ocenia ją skala: *Surgical Stress Index*, *Surgical Plethysmography Index*, *Antinociception Index*, *Pupillometria*.

Drobne błędy stylistyczne ni edytorskie oraz makaronizmy mogą być z łatwością skorygowane.

Powyższe uwagi nie umniejszają wartości rozprawy.

Dysertacja p.t. : „**Ocena porównawcza propofolu i sewofluranu w endoskopowych resekcjach guzów przysadki mózgowej**” stanowi oryginalny dorobek naukowy doktoranta, spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym (Dz. U. nr 65, poz.595 z późn. zm.)

W związku z powyższym przedstawiam Wysokiej Radzie Naukowej Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej – Curie wniosek o dopuszczenie lekarza Tomasza NAPIÓRKOWSKIEGO do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

1313750
mgr o.n. med.
Elżbieta SOKÓŁ-KOBIELSKA
specjalista chorób nowotworów
i intensywnej terapii

Elżbieta Sokół – Kobielska

Warszawa, 12 XII 2019 r.