

**Ocena rozprawy doktorskiej lekarza weterynarii Pawła Kucharskiego
pt. " Ocena zbilansowanego znieczulenia u psów z wykorzystaniem niskich dawek
tiletamin i zolazepamu podanych w ciągłym wlewie dożylnym"
wykonanej pod kierunkiem promotora prof. dr hab. Zdzisława Kielbowicza
i promotora pomocniczego dr n. wet. Agnieszki Antończyk
na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu
w 2021 roku**

Zrównoważone, multimodalne podejście do znieczulenia i analgezji stało się standardem wysokiej jakości opieki nad pacjentem nie tylko w czasie operacji, ale także w okresie śród- i pooperacyjnym. Wciąż trwają poszukiwania optymalnych sposobów anestezji multimodalnej dedykowanych do poszczególnych rodzajów operacji zapewniających stabilność hemodynamiczną i oddechową pacjenta oraz niepowikłany okres wybudzenia. Badania te koncentrują się na stosowaniu kilku leków działających na inny aspekt ścieżki bólu. Połączenie leków z różnych klas, ich synergiczne działanie może stworzyć bardziej skuteczny model znieczulenia. Terapia skojarzona pozwala na stosowanie niższych dawek każdego leku w porównaniu ze stosowaniem każdego leku samodzielnie, zmniejszając występowanie lub poziom niepożądanych skutków ubocznych. Dodatkowe zastosowanie ciągłego wlewu dożylnego wybranych anestetyków umożliwia stały przepływ leku eliminując efekt „szczytu i doliny”, zapewniając w ten sposób pacjentowi stałą, skuteczną analgezję.

Z uznaniem należy więc przyjąć podjęcie przez Doktoranta badań o wysokich walorach poznawczych, a także potencjalnych możliwościach aplikacyjnych, mających na celu ocenę przydatności modelu częściowego znieczulenia dożylnego (PIVA), opartego na znieczuleniu dysocjacyjnym uzyskanym przez ciągły wlew zolazepamu, tiletamin i fentanylu w połączeniu z izofluranową anestezją wziewną, po uprzedniej premedykacji deksmedetomidyną i indukcji znieczulenia mieszaniną zolazepamu i tiletamin. Choć leki te w anestezji są znane, to zaproponowany model znieczulenia w nie został dotychczas zbadany. Autor rozprawy postanowił sprawdzić przydatność w/w znieczulenia w przeprowadzeniu laparoskopowych operacji sterylizacji bez, lub z gastropeksją u psów.

Rozprawa doktorska lek. wet. Pawła Kucharskiego została napisana w języku polskim i przedstawiona do recenzji w postaci wydruku komputerowego na 84 stronach formatu A4. Układ dysertacji jest zgodny z wymaganiami stawianymi rozprawom doktorskim i zawiera wszystkie wymagane rozdziały w tym: wstęp, założenia i cele, materiał i metody, wyniki, dyskusję, wnioski, wykaz publikacji, jednobrzmiące streszczenia w języku polskim i angielskim oraz spis treści, wykaz tabel, rycin i skrótów.

Tytuł pracy jasno precyzuje przedmiot rozprawy w zakresie prowadzonych badań.

Wstęp został prawidłowo zredagowany, przedstawiane zagadnienia zostały zaprezentowane we właściwy sposób. Powołując się na informacje zaczerpnięte z literatury Autor przypomina podstawowe informacje związane ze aktualnymi sposobami prowadzenia znieczulenia, podkreślając duże znaczenie analgezji. Następnie szczegółowo scharakteryzował badane przez siebie środki tj. tiletaminę i zolazepam. Szczegółowo zostały przedstawione zagadnienia dotyczące indukcji, przebiegu znieczulenia, okresu poanestetycznego. W tym miejscu Autor dużo uwagi poświęca opisaniu wpływu anestetyków na układy krążenia, nerwowy, oddechowy i narząd wzroku. W ten sposób Doktorant uwidoczniał potencjalne trudności związane doborem optymalnego protokołu anestetycznego dla różnych rodzajów operacji chirurgicznych.

Podsumowując wstęp Autor zwrócił uwagę na niepełne informacje literaturowe dotyczące wpływu ciągłego wlewu tiletamin i zolazepamu na organizm w trakcie znieczulenia w zależności od rodzaju premedykacji i zastosowanych dawek.

Cel pracy i hipotezy badawcze zostały przedstawiono zwięźle i jednoznacznie wytyczają zakres pracy. Zainteresowania Autora skupiły się na ocenie multimodalnego znieczulenia dożylnego z wykorzystaniem tiletamin, zolazepamu i fentanylu podanych w ciągłym wlewie dożylnym oraz niskiego stężenia gazów anestetycznych w zapewnieniu prawidłowego znieczulenia z uwzględnieniem jakości indukcji, podtrzymania i wybudzania pacjentów a także zapotrzebowania na gazy anestetyczne w przeprowadzaniu laparoskopowych zabiegów na terenie jamy brzusznej u psów.

Na przeprowadzenie badań Doktorant uzyskał zgodę Lokalnej Komisji Etycznej do Spraw Doświadczeń na Zwierzętach we Wrocławiu nr 40/2019 oraz pisemną zgodę właścicieli operowanych zwierząt. Część metodyczna pracy jest przeprowadzona poprawnie. W materiałach i metodach dowiadujemy się o modelu badawczym w którym utworzono dwie grupy tj badaną (TZ) i kontrolną (P): każda licząca po 15 osobników. Opracowano podobne schematy znieczulenia dla obu grup, przy czym w grupie kontrolnej (P) do indukcji znieczulenia podawano tylko propofol, natomiast w grupie TZ podawano zolazepam i tiletaminę zarówno do indukcji znieczulenia jak i w późniejszym czasie w ciągłym wlewie dożylnym do podtrzymania znieczulenia. Szeroki zakres śródoperacyjnego monitoringu stanu pacjenta obejmował ocenę znieczulenia z uwzględnieniem takich parametrów jak EKG, częstotliwość uderzeń serca na minutę, liczba oddechów na minutę, saturacja krwi (SpO_2), końcowe stężenie dwutlenku węgla w wydychanym powietrzu ($EtCO_2$), minimalne stężenie anestetyku w pęcherzykach płucnych (MAC), wdechowa i wydechowa wartość gazów anestetycznych, skurczowe (SAP), rozkurczowe (DAP), średnie ciśnienie tętnicze krwi (MAP) oraz temperatura wewnętrzna ciała. Dodatkowe wykorzystanie oceny bólu za pomocą skali Glasgow (CMPS-SF) i poziomu sedacji wg walidacji Mariki Wagner i wsp. umożliwiło obiektywną ocenę stanu pacjenta w okresie pooperacyjnym. Stosując w/w sposoby monitorowania maksymalnie wykorzystał badany materiał kliniczny do przeprowadzenia niezbędnych analiz i oszacowania statystycznej istotności wybranych danych. Z uznaniem należy przyjąć przeprowadzenie badań w trakcie operacji chirurgicznych na pacjentach, co odzwierciedla realia anestetyczne w warunkach klinicznych. Należy podkreślić, że prowadzenie takich badań wymagało od Doktoranta gruntownego opanowania warsztatu anestezyjologicznego.

W rozdziale „Wyniki” Doktorant przedstawił dużą liczbę obserwacji, które co należy podkreślić, zostały przedstawione w sposób zrozumiały i łatwy do prześledzenia. Relację tekstową wzbogacił dokumentacją starannie wykonanych i przejrzystych 14 rycin i 2 tabel. Studiując omawiany fragment rozprawy doktorskiej można stwierdzić, że Doktorant we właściwy sposób i z dużą dozą wnikliwości wykorzystał dobrane metody, uzyskując wiele szczegółowych danych. W tej części dysertacji dowiadujemy się, że stosowanie ciągłego wlewu z tiletminy i zolazepamu daje korzyści przeciwbólowe z jednoczesnym zapewnieniem stabilności oddechowej, hemodynamicznej i termoreglacyjnej w czasie operacji jak i w okresie wybudzania. Ponadto wpływa na zmniejszenie zapotrzebowania na gazy do znieczulenia poprzez zapewnienie ciągłej analgezji, umożliwiając uzyskanie efektu snu podstawowego (hypnosis basalis) poprzez prowadzenie płytkiego znieczulenia wziewnego. Autor wykazał, że prawidłowo przeprowadzona infuzja tiletminy i zolazepamu o stałej szybkości jest bezpieczną metodą multimodalnego znieczulenia psów.

Szczególnie interesujący jest wszechstronny rozdział „Dyskusja” w którym podkreślił znaczenie synergizmu badanych anestetyków w doskonaleniu multimodalnego znieczulenia w obniżeniu dawek leków, podwyższeniu jakości i bezpieczeństwa znieczulenia oraz zmniejszenia efektów ubocznych. W dyskusji prowadzonej w sposób przejrzysty Autor uzasadnia wybór tiletaminy i zolazepamu jako środków użytych do zaproponowanego modelu PIVA połączonego z anestezją inhalacyjną. Metodycznie analizuje uzyskane wyniki i porównuje je z innymi modelami znieczuleń opartych na anestezji dysocjacyjnej w połączeniu ze znieczuleniem wziewnym. Autor wykazał dużą przydatność zaproponowanego protokołu anestetycznego w uzyskaniu wymaganego poziomu znieczulenia ogólnego z zapewnieniem odpowiednio wystarczającego poziomu snu podstawowego, analgezji arefleksji i miorelaksacji w czasie operacji jak i w okresie wybudzania. W dyskusji należałoby podkreślić, że wydłużony czas powrotu do pozycji mostkowej/stojącej oraz większa ilość punktów w obserwacji poanestetycznej w grupie TZ w porównaniu z grupą P (co było raczej nieoczekiwanym spostrzeżeniem) mogły być spowodowane dłuższym o 7 minut (o ok. 14%) średnim czasem trwania zabiegu/znieczulenia w grupie TZ niż w kontrolnej grupie P.

Szkoda też, że dla większej przejrzystości rozdziału nie dokonał podziału na podrozdziały – podobnie jak to uczynił we wstępie, wyodrębniając podrozdziały zatytułowane np: wpływ na układ oddechowy, krążenia sercowo-naczyniowy, temperaturę ciała, zapotrzebowanie na gazy anestetyczne, wybudzanie, ocena bólu.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że Autor przedstawionej do recenzji rozprawy doktorskiej osiągnął zamierzone cele badawcze. Zaproponowany przez Doktoranta zrównoważony, multimodalny model znieczulenia jest łatwy, bezpieczny, umożliwiający zapewnienie pacjentowi dobrego komfortu śród- i pooperacyjnego. Przeprowadzone badania wnoszą nowe informacje oraz poszerzają wachlarz możliwości bezpiecznego znieczulenia z wykorzystaniem tiletaminy i zolazepamu. Proponowany protokół znieczulenia umożliwia obniżenie zapotrzebowania na gazy anestetyczne, co należy podkreślić przyczynia się do ochrony środowiska poprzez obniżenie ich emisji do środowiska zewnętrznego.

Uwagi krytyczne

W wykazie brak jest zamieszczenia takich skrótów jak: CRI, VRI, CRI, HR, SAP, MAP, DAP.

Omawiając znieczulenie w grupie kontrolnej (P-propofol) na stronie 25 zawarta jest informacja: „W ciągu 5 minut po indukcji a przed rozpoczęciem ciągłego wlewu dożylnego mieszaniną TZ spisano” podczas gdy z opisu badań wynika, że w tej grupie po indukcji propofolem nie wykonywano ciągłego dożylnego wlewu mieszaniny TZ.

W rozdziale „Wyniki” Doktorant również je omawia i dlatego rozdział ten należałoby zatytułować jako „Wyniki i omówienie”.

W rozdziale 4.4. (str. 26) „Monitoring pacjenta w okresie śródzabiegowym” Doktorant podaje, że „Wyniki parametrów mierzone były w odstępie 5 minutowym przez cały okres znieczulenia ogólnego”, podczas gdy w rycinach 1-12 wyniki te zostały przedstawione w odstępach 10 minutowych. Wprawdzie rozbieżność ta nie ma wpływu na wyniki, lecz powinna być skorygowana. Omawiając wartości stężenia gazów anestetycznych wydychanych przez pacjenta w grupie TZ powołuje się na ryc.10, podczas gdy te dane zostały zawarte w ryc. 11. Podobnie analizując parametr MAC w grupie TZ powołuje się na ryc. 11 zamiast na ryc. 12 (str. 43).

Także są pewne niejasności dotyczące okresu poanestetycznego (rozdział 5.2.1.) „Ocena jakości wybudzania się pacjenta”). Autor prezentuje wyniki w poszczególnych punktach pomiarowych: P0, P05 P1 (str. 46, 47), lecz ani w materiałach i metodach, ani w wynikach nie ma wyjaśnienia co te punkty oznaczają.

Omawiając czas powrotu do pozycji mostkowej/stojącej Autor podaje, że czas ten był mierzony „pomiędzy godziną zakończenia podawania gazów anestetycznych i/lub wlewu ciągłego z tiletaminy z zolepamem”. W zdaniu tym należy zrezygnować ze spójnika „lub” bowiem oznacza to, że tylko jedna część zdania jest prawdziwa tzn. odłączano albo gazy anestetyczne albo ciągły wlew tiletaminy z zolepamem – co nie zgadza się z planem badania.

Tabele 1 i 2 w miejscu ich zamieszczenia powinny być podpisane.

W czasie pisania pracy lek. wet. Paweł Kucharski nie ustrzegł się popełnienia błędów literowych i stylistycznych. Dla przykładu podaję niektóre z nich:

- termin tiletamina w dopełniaczu (kogo? czego?) powinien być napisany jako: tiletaminy a nie tiletamina (str. 16, 18, 19 i inne)
- zdanie: „W końcowej fazie znieczulenia tj. 50 i 60 minuta, średnia liczba uderzeń serca na minutę...”, str. 33 powinno być W końcowej fazie znieczulenia tj. w 50 i 60 minucie średnia liczba uderzeń serca na minutę...
- ryc. 1. zamiast „Wykres średniego czasu intubacji poszczególnych pacjentów” poprawniej jest napisać: Wykres średniego czasu wykonywania intubacji (lub intubowania) poszczególnych pacjentów od momentu indukcji
- wielokrotnie Autor używa czasownika „być” naprzemiennie raz w czasie teraźniejszym innym razem w czasie przeszłym (str. 33, 35, 36, 38)
- zamiast określenia „uniknąć uczucia bólu” poprawniej jest napisać znieść uczucie bólu lub zmniejszyć natężenie bólu (str. 63).

Piśmiennictwo zawiera spis 120 pozycji. Wszystkie prace te zostały we właściwy sposób zacytowane w poszczególnych rozdziałach. Jednak brak jest w wykazie cytowanej na str. 11 i 14 Small Animal Clinical Pharmacology 2008. Ponadto w wykazie piśmiennictwa w pozycji nr 14 nazwiska autorów są pisane dużymi literami a nie tzw. nazwami własnymi. Cytowania tej samej pracy w różnych miejscach maszynopisu nie są podawane w sposób jednolity tzn. raz podawane jest tylko nazwisko pierwszego autora np. (Waelbers i wsp, 2009) a innym razem wymieniani są wszyscy autorzy (Waelbers, Vermoere, i Polis 2009) (str. 7). Ponadto w tekście pracy cytowania podawane są albo od samych nazwisk autorów albo od pełnych imion i nazwisk (str. 7, 16, 58, 61). Pozycja 105 (str. 9) jest napisana w odmiennym porządku niż pozostałe prace, a pozycja 36 na stronie 17 jest cytowana od nazwiska drugiego nie pierwszego autora.

Wniosek końcowy

Przedstawione w recenzji zastrzeżenia i uwagi odnośnie strony redakcyjnej dysertacji w żaden sposób nie umniejszają znaczenia i wartości uzyskanych przez autora wyników badań. Autor przedstawionej do recenzji rozprawy doktorskiej osiągnął zamierzone cele badawcze. Wykazał, że badany model znieczulenia PIVA oparty na połączeniu anestezji dysocjacyjnej z wykorzystaniem niskich dawek tiletamin i zolazepamu połączonej z anestezją inhalacyjną jest bezpieczny, zapewniający stabilność hemodynamiczną i oddechową pacjenta oraz niepowikłany okres wybudzenia. Proponowany protokół umożliwia obniżenie zapotrzebowania na gazy anestetyczne, co należy podkreślić przyczynia się do ochrony środowiska poprzez obniżenie ich emisji do środowiska zewnętrznego.

Na podstawie powyższej oceny rozprawy doktorskiej pt. "Ocena zbilansowanego znieczulenia u psów z wykorzystaniem niskich dawek tiletamin i zolazepamu podanych w ciągłym wlewie dożylnym" autorstwa lek. wet. Pawła Kucharskiego stwierdzam, że spełnia ona warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku o stopniach naukowych i tytule w systemie szkolnictwa wyższego i nauki (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 ze zm.).

W związku z tym stawiam wniosek do Wysokiej Rady Dyscypliny Weterynarii, Instytutu Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu o dopuszczenie lekarza weterynarii Pawła Kucharskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Marek Galant