

Szczecin, 25 marca 2021 r.

Dr hab. n. med. Jowita Biernawska
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego

Ocena

dorobku naukowo-badawczego, organizacyjno-dydaktycznego i rozprawy habilitacyjnej Pana dr n. med. Dariusza Onichimowskiego – adiunkta Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

Opinię sporządzono na podstawie materiałów dostarczonych przez Dziekanat Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie (pismo Przewodniczącego Rady Naukowej Dyscypliny nauki medyczne Pana Prof. Dr hab. Marcina Mycko z dnia 12.02.2021 roku) w nawiązaniu do decyzji Rady Doskonałości Naukowej (Z3.4000.167.2020.2) z dnia 22 grudnia 2020 roku.

Doktor Dariusz Onichimowski uzyskał dyplom lekarza na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Gdańsku (obecnie Gdański Uniwersytet Medyczny, GUMed) w 1992 roku. W 1995 roku uzyskał I-szy, a w 1998 r. II-gi stopień specjalizacji z anestezjologii i intensywnej terapii. W 2003 roku uzyskał stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny na podstawie rozprawy pt. „*Ocena wpływu propacetamolu i ketoprofenu zastosowanych przed operacją, na zmniejszenie dolegliwości bólowych po operacji wycięcia macicy*” (promotor Pan Dr hab. med. Mariusz Bidziński, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie).

Kandydat od 1993 roku jest związany zawodowo z jednostkami klinicznymi; do 1998 r. jako asystent, od 2005 r. do chwili obecnej jako kierownik Oddziału Klinicznego Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Olsztynie, a od 2014 r. do chwili obecnej pełni funkcję Lekarza Naczelnego Szpitala. Ponadto, w latach 2008-2010 był adiunktem w Katedrze Podstawowych Nauk Medycznych, a od 2010 r. do chwili obecnej jest adiunktem w Katedrze Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie. Habilitant od 2009 r. do chwili obecnej pełni funkcję Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie anestezjologii i intensywnej terapii dla województwa warmińsko – mazurskiego.

Rozwój naukowy Pana dr n.med. Dariusza Onichimowskiego od samego początku obejmuje tematykę związaną z anestezjologią, intensywną terapią i leczeniem bólu. Początkowo Kandydat skupił się m. in. na aspektach z zakresu nauk podstawowych – patomorfologicznych czynnikach ryzyka w onkologii ginekologicznej oraz na zagadnieniach dotyczących możliwości redukcji bólu ostrego u pacjentek poddawanych onkologicznym operacjom ginekologicznym. Analizował intensywność dolegliwości bólowych, wykorzystanie analgezji wyprzedzającej przy użyciu propacetamolu i ketoprofenu w celu redukcji bólu po rozległych operacjach ginekologicznych oraz oceniał rodzaj powikłań śród- i pooperacyjnych. Ukoronowaniem tych badań była rozprawa doktorska.

W dalszej pracy naukowej na podstawie tematyki badań i publikacji wyróżnić można kilka kluczowych kierunków:

z zakresu anestezjologii:

- zastosowanie technik znieczulenia regionalnego w leczeniu bólu ostrego w okresie okołoperacyjnym z wykorzystaniem ultrasonografii,
- problematyka znieczulania osób w wieku podeszłym,
- jakość kontroli bólu ostrego w okresie pooperacyjnym,

z zakresu intensywnej terapii:

- wieloaspektowe podejście do leczenia krytycznie chorych poddawanych ciągłej terapii nerkozastępczej w zakresie żywienia, terapii przeciwdrobnoustrojowej, antykoagulacji i farmakoterapii ogólnej,
- wykorzystanie ultrasonografii diagnostycznej w decyzjach terapeutycznych u pacjentów z ostrą niewydolnością układu krążenia i ostrą niewydolnością oddechową,
- standaryzacja pomiarów jakości opieki w oddziałach intensywnej terapii,
- zastosowanie nowych leków i nowoczesnych technik w oddziałach intensywnej terapii – wdrażanie, popularyzacja,
- ocena różnych metod diagnostyki i kontroli bólu u krytycznie chorych,
- praktyczne aspekty transplantologii w zakresie oceny neurologicznej dawcy.

Praca badawcza w tych obszarach zainteresowań skutkowałą opublikowaniem 36 prac oryginalnych, 9 przeglądowych i 9 kazuistycznych w pismach o zasięgu krajowym i międzynarodowym, również posiadających *Impact Factor* – m.in. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *Pharmacological Reports*, *Journal of Artificial Organs*, *European Journal of Anaesthesiology*, *Archives of Medical Science*, *BMC Anaesthesiology*, *Drug Design Development and Therapy*. Dorobek uzupełniają polskie i

zagraniczne doniesienia zjazdowe, referaty oraz cztery rozdziały w monografiach naukowych i książkach o tematyce z zakresu zainteresowań Habilitanta. Z wyżej wymienionych przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych Kandydat opublikował 5 prac. Sumaryczny współczynnik oddziaływania (*impact factor*) publikacji spoza cyklu habilitacyjnego wynosi 22,001 (punktacja MNiSW – 876 pkt.). Liczba cytowań według bazy Web of Science w przedstawionej dokumentacji wynosi 71, a wartość indeksu Hirscha – 5. Przeprowadzone przez Pana dr Onichimowskiego badania naukowe zostały nagrodzone nagrodą JM Rektora Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego za najlepszy artykuł naukowy w roku 2018.

Przedmiotem oceny osiągnięcia naukowego określonego w art. 219 ust.1 pkt 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 ze zm.) jest cykl 6 prac przedstawionych pod wspólnym tytułem „*Wpływ ciągłych technik nerkozastępczych na farmakokinetykę i farmakodynamikę wybranych antybiotyków*”.

Wszystkie prace zostały opublikowane w latach 2018-2020 w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym. Łączny IF tych publikacji wynosi 9,502 pkt. (punktacja wg listy czasopism MNiSW – 268 pkt.). W pięciu pracach Habilitant jest pierwszym autorem (ich łączny IF wynosi 5,200; punktacja wg listy czasopism MNiSW – 228 pkt.), w jednej – współautorem (IF wynosi 4,302; punktacja wg listy czasopism MNiSW – 40 pkt.). Wiarygodne są wartości podanych wkładów w autorstwo publikacji.

Kandydat w treści autoreferatu precyzuje cele badawcze, zaś przedstawione publikacje stanowią ich rozwiązanie. Założeniem badawczym była ocena wpływu ciągłych technik nerkozastępczych na farmakokinetykę i farmakodynamikę wybranych antybiotyków. Dotychczas dostępne publikacje analizujące temat farmakokinetyki antybiotyków w trakcie prowadzenia ciągłej terapii nerkozastępczej u krytycznie chorych pacjentów były prowadzone z użyciem innych parametrów niż aktualnie rekomendowane. Wobec postępu technicznego zaistniała potrzeba aktualizacji stanu wiedzy dotyczącego tego tematu, gdyż prowadzenie nieadekwatnej antybiotykoterapii niesie ogromne szkody nie tylko w odniesieniu do pacjentów, lecz również względem patogenów. Badania zaprojektowane przez Pana doktora Onichimowskiego i jego zespół wychodzą temu naprzeciw, zwłaszcza, że wybrane do analiz antybiotyki są najczęściej używane w oddziałach intensywnej terapii, a wątpliwości modyfikacji farmakoterapii po rozpoczęciu ciągłej terapii nerkozastępczej (CRRT) są powszechnym problemem klinicznym. W celu rozwiązania tych problemów Habilitant wraz z zespołem przeprowadził badania oceniające efektywność kliniczną nowych schematów dawkowania oraz wpływ różnych czynników na farmakokinetykę i farmakodynamikę antybiotyków: meropenem, ciprofloksacyne, tigecyklinę, wankomycynę i gentamycynę, stosowanych w trakcie prowadzenia różnej intensywności i różnego rodzaju CRRT (ultrafiltracja, dyfuzja i adsorpcja). Autor uzasadnia wybór preparatów powszechnością użycia, wzrastającym potencjale indukcji lekooporności w przypadku stosowania

nieadekwatnych dawek i nieustalonym ostatecznie schematem dawkowania u krytycznie chorych nowego leku – tigecykliny. Podstawowe schematy dawkowania były ustalane w oparciu o badania farmakokinetyki i farmakodynamiki przeprowadzane na grupach zdrowych ochotników. W sytuacji pacjenta krytycznie chorego, u którego dodatkowo jest prowadzona terapia nerkozastępcza, wszelkie warunki farmakokinetyki i farmakodynamiki ulegają zmianie. Tak więc temat jest wciąż otwarty.

W pracy *„Population pharmacokinetics of standard-dose meropenem in critically ill patients on continuous renal replacement therapy: a prospective observational trial”* Habilitant ocenia farmakokinetykę przy zastosowaniu modelowania populacyjnego i efektywność kliniczną określonej dawki meropenemu stosowanej u krytycznie chorych podczas CRRT, na podstawie pomiarów stężenia leku we krwi w określonych jednostkach czasu. Wykazano, iż maksymalne zarejestrowane do użytku klinicznego dawkowanie jest efektywne i bezpieczne w przypadku równoczesnego stosowania CRRT. Ponadto, korzystne jest zastosowanie wlewów ciągłych leku, by osiągnąć efekt terapeutyczny w przypadku cięższych infekcji.

Skuteczność fluorochinolonów zależy od utrzymania odpowiedniej wartości stosunku 24-godzinnego pola pod krzywą (AUC) do minimalnego stężenia hamującego wzrost bakterii (MIC), czyli AUC_{0-24}/MIC . Jako że docelowa wartość tego wskaźnika jest różna dla różnych patogenów, dawkowanie leku musi być adekwatne do sytuacji klinicznej, aby wartości terapeutyczne stężenia ciprofloksacyny we krwi podczas ciągłej terapii nerkozastępczej pozostały utrzymane. Dotychczas prowadzone badania nie wyjaśniały w pełni tematu w odniesieniu do szczególnych warunków CRRT. W pracy: *„Pharmacokinetics of ciprofloxacin during continuous renal replacement therapy in intensive care patients - new assessment”*, badano farmakokinetykę standardowych dawek ciprofloksacyny podawanej krytycznie chorym, u których stosowano CRRT z filtrem o dużej powierzchni w opcji hemofiltracji lub hemodializy z większą niż standardowa intensywnością zabiegu, na podstawie analizy stężenia leku w określonych jednostkach czasowych. Wyniki pracy wskazują na zasadność stosowania maksymalnych zarejestrowanych dawek ciprofloksacyny przeciw określonym patogenom G (-) u krytycznie chorych poddawanych CRRT.

Wobec faktu, iż podobne zależności farmakokinetyczne dotyczą terapii tigecykliną, Habilitant wraz zespołem podjął się analizy tego zagadnienia w pracy: *„Population pharmacokinetics of high-dose Tigecycline in patients with sepsis or septic shock”*. W tym celu przebadano pacjentów leczonych w oddziałach intensywnej terapii z powodu sepsy lub wstrząsu septycznego o różnej etiologii, u których stosowano wysokie dawki tigecykliny oraz CRRT. W określonych odstępach czasowych pobierano krew i mierzono stężenie leku, odnosząc do indywidualnych czynników zależnych od pacjenta. Wyniki pokazały brak istotnych czynników indywidualnych pacjenta, które wymuszałyby korektę algorytmów dawkowania. Dawkowanie powinno być więc uzależnione od rodzaju i lekowrażliwości patogenu oraz miejsca infekcji, a zastosowanie dawek nawet dwukrotnie większych niż standardowe jest bezpieczne.

Należy zaznaczyć, że wyniki powyższych trzech publikacji zmieniają podejście klinicystów do tematu prezentowanego powszechnie jeszcze kilka lat temu i są tym cenniejsze, że powstały dzięki współpracy naukowej kilku ośrodków w Polsce.

Temat postępu technologicznego w pozaustrojowej terapii nerkozastępczej wiąże się ze stosowaniem różnej klasy filtrów modyfikujących eliminację leków, w tym antybiotyków, poprzez ich konwekcję, dyfuzję i adsorpcję. Jest to o tyle ważne dla klinicystów, gdyż mamy możliwość wyboru terapii z użyciem filtra wytworzonego z określonego materiału oraz o określonej powierzchni. Świadomość, jak „zachowują się” poszczególne leki w warunkach CRRT jest dla praktyków bardzo istotna. Pan dr Onichimowski podjął się przeanalizowania tego problemu klinicznego. W tym celu zaprojektował układ „in vitro” symulujący zabieg hemofiltracji ciągłej terapii nerkozastępczej przy użyciu różnych materiałów filtrów dostępnych powszechnie w oddziałach intensywnej terapii. Należy podkreślić, że niektóre elementy metodyki badań były nowatorskie w skali światowych badań. Dr Onichimowski wraz z zespołem analizował w określonych warunkach adsorpcję wankomycyny, gentamycyny, ciprofloksacyny i tigecykliny. Wykazano, iż adsorpcja zależy od rodzaju błony użytej do budowy filtra. Dla wszystkich badanych antybiotyków zjawisko adsorpcji na filtrze przy użyciu układu wypełnionego krwią było znaczne i wynikało z wpływu białek osoczowych. Ponadto, dla gentamycyny i tigecykliny zastosowanie układu wypełnionego roztworem krystaloidowym również skutkowało istotną adsorpcją leku na filtrze. Wyniki tych badań zespół opublikował w dwóch pracach: *„Adsorption of vancomycin, gentamycin, ciprofloxacin and tygecycline on the filters in continuous renal replacement therapy circuits: in full blood in vitro study”* oraz *„Comparison of adsorption of selected antibiotics on the filters in continuous renal replacement therapy circuits: in vitro studies”*.

Dopełnieniem analizy problemów klinicznych zastosowania antybiotykoterapii w czasie prowadzenia CRRT u krytycznie chorych jest publikacja pogładowa: *„Practical aspects of using antimicrobial drugs during continuous renal replacement therapies in the Intensive Care Unit”*. Autor przedstawia w niej przesłanki farmakokinetyczne i algorytmy dawkowania dla poszczególnych grup antybiotyków stosowanych powszechnie u krytycznie chorych w odniesieniu do modyfikującego wpływu CRRT na podstawie danych z piśmiennictwa. Praca ta jest niezwykle użyteczna w codziennej praktyce lekarskiej intensywiistów.

Wszystkie przedstawione w cyklu złożonym na habilitację prace oryginalne i pogładowe mają istotną wartość poznawczą oraz rzeczywiste przełożenie na praktykę medyczną. Warto podkreślić umiejętność sprawnego poruszania się Kandydata w różnych obszarach medycyny – intensywnej terapii, farmakologii i biotechnologii. Wnioski przeprowadzonych przez Pana dr Onichimowskiego badań stanowią istotny wkład Habilitanta w rozwój nauki. Są niewątpliwie podstawą do wdrażania nowych algorytmów dawkowania wybranych antybiotyków w oddziałach intensywnej terapii,

poszerzając wiarygodnie aktualny stan wiedzy na ten temat oraz umożliwiając zwiększenie bezpieczeństwa w terapii najcięższej chorych.

Podsumowując ocenę dorobku naukowego Doktora Dariusza Onichimowskiego pragnę zauważyć, iż jest on ciekawy, wartościowy, użyteczny klinicznie i nowatorski.

Pan dr n. med. Dariusz Onichimowski jest aktywny w procesie dydaktycznym jako pracownik naukowo dydaktyczny Uniwersytetu Warmińsko – Mazurskiego w Olsztynie od 2008 roku do chwili obecnej, prowadząc wykłady, seminaria i ćwiczenia dla studentów na wydziałach Lekarskim i Nauk o Zdrowiu (kierunki: lekarski, dietetyka, pielęgniarstwo, położnictwo, ratownictwo medyczne). Ponadto, pełni funkcję koordynatora przedmiotu dla tych kierunków. Zapewnia opiekę naukową nad studentami i lekarzami w toku specjalizacji, a wymiernym efektem jest funkcja promotora 24 prac licencyjnych oraz kierownictwo specjalizacji 7 lekarzy. Pełnił funkcję promotora pomocniczego w dwóch przewodach doktorskich na macierzystej uczelni.

Poza pracą naukowo-dydaktyczną na uczelni Habilitant zajmuje się popularyzacją nauki w zakresie anestezjologii i intensywnej terapii dla lekarzy w trakcie specjalizacji i specjalistów. Prowadził wykłady z zakresu anestezjologii i intensywnej terapii oraz medycyny stanów nagłych dla Warmińsko – Mazurskiej Izby Lekarskiej. Brał udział jako wykładowca w programie Polskiej Unii Medycyny Transplantacyjnej. Prowadził prelekcje w dwudziestu edycjach Szkoły Extracorporeal Continuous Therapy, co umożliwiło przeszkolenie większości intensywiistów w Polsce w zakresie praktycznych aspektów prowadzenia ciągłej terapii nerkozastępczej u krytycznie chorych. Jako wykładowca brał udział w licznych sympozjach i konferencjach naukowych i szkoleniowych pod auspicjami Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii (PTAiIT) oraz Polskiego Towarzystwa Żywienia. Był członkiem komitetu organizacyjnego i naukowego krajowych i międzynarodowych konferencji naukowych (m.in. III Międzynarodowa Konferencja PTAiIT). Aktualnie jest członkiem towarzystw naukowych i badawczych, w tym PTAiIT i Towarzystwa na rzecz leczenia ciężkich krwotoków.

Pan dr Onichimowski uczestniczył w pracach zespołów badawczych realizujących projekty finansowane w drodze konkursów krajowych i zagranicznych. Brał udział w badaniu Conflicus Study organizowanym przez European Society of Intensive Care Medicine- ESICM, badaniu przekrojowym w którym wzięło udział 323 oddziały intensywnej terapii z 24 krajów. Wyniki badania wskazują, iż 70% pracowników oddziałów intensywnej terapii zgłasza przepracowanie, niewystarczającą komunikację i problemy „końca życia”, niezależne od badanego kraju, jako istotnie obciążające zawodowo. Identyfikacja tych problemów jest ważnym krokiem do wdrożenia działań poprawiających warunki pracy.

Habilitant brał udział w badaniu APPROPRIATUS Study Group, prowadzonym pod auspicjami ESICM, wskazującym na elementy warunkujące nierównowagę opieki i terapii w europejskich

oddziałach intensywnej terapii (OIT) z 10 krajów. Badanie pokazało, iż średnio jeden z czterech pacjentów leczonych w OIT ma zapewnioną nieadekwatną (zbyt małą lub nadmierną) opiekę.

Kolejnym międzynarodowym projektem, w którym brał udział Pan dr Onichimowski było prospektywne wieloośrodkowe badanie zrzeszające uczestników z 40 OIT z całego świata, analizujące problematykę niewydolności układu pokarmowego u krytycznie chorych. Badanie podkreśliło ograniczenia stosowanych definicji, trudności diagnostyczne i wpływ na końcowy wynik leczenia w OIT.

Habilitant brał również udział w projektach krajowych: Polski Rejestr Sepsy, The Polish Hypothermia Registry Risk Score, Ocena Płynoterapii w Polskich Szpitalach, Hipertermia Złośliwa w Polsce, których wyniki zostały opublikowane w piśmiennictwie o zasięgu międzynarodowym.

Pan dr Onichimowski jest recenzentem naukowym w czasopiśmie medycznych „Polish Annals of Medicine” oraz „Anaesthesiology Intensive Care”. Jako uznany ekspert był zaproszony do opracowania ekspertyz w przedklinicznych i klinicznych badaniach dla leków (Cloranxen, Doxepin, Magnokal) oraz sprzętu meycznego (zdalne monitorowanie EKG i pulsoksymetrii). Uczestniczył w zespołach eksperckich i konkursowych w Grupie Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie anestezjologia i intensywna terapia d. s. wprowadzenia rejestrów medycznych, postępowania w COVID-19 i Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego. Ponadto, pełnił funkcję członka Państwowej Komisji Egzaminacyjnej w dziedzinie anestezjologia i intensywna terapia.

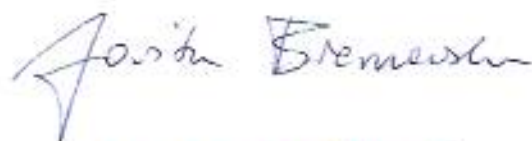
Jako wieloletni kierownik Oddziału Klinicznego Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Olsztynie wprowadzał nowoczesne metody diagnostyczne i terapeutyczne umożliwiając ustawiczne szkolenie zespołu i zapewnienie uznanych na świecie opcji leczniczych krytycznie chorym pacjentom. Jednocześnie rozwinął międzywydziałową i międzyuczelnianą współpracę naukową Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii UWM z innymi jednostkami w Gdańsku i w Lublinie.

Podsumowując, pragnę podkreślić, że w mojej opinii Pan dr n. med. Dariusz Onichimowski jest zdolnym, w pełni ukształtowanym i perspektywnym naukowcem oraz osobą sprawnie zarządzającą i kierującą zespołem. Jego liczne dotychczasowe osiągnięcia naukowe i organizacyjno-dydaktyczne są uznane w szerokim gronie polskich lekarzy i naukowców, i dają gwarancję dalszego pomysłnego rozwoju. Uważam, że Habilitant **spełnia** wymogi stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego (zgodnie z określonymi w art. 219 ust. 1 pkt. 2 lit. b i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce; Dz U. z 2018 r. poz. 1668 ze zm.) i kryteria oceny ujętymi w rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego (z dnia 1 września 2011 r. Dz. U. Nr 196, poz. 1165). Osiągnięcie Habilitanta, jakim jest przedstawiony do oceny cykl prac naukowych można



jednoznacznie uznać za istotny wkład Autora w rozwój wybranej przez niego dziedziny naukowej oraz bez żadnych wątpliwości stwierdzić, że w tej dziedzinie Kandydat wykazuje znaczną aktywność naukową.

Wobec powyższego, z wielką przyjemnością zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Dyscypliny nauki medyczne Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie o dopuszczenie Pana dr n.med. Dariusza Onichimowskiego do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.



dr hab. n. med. Jowita Biernawska
lekarz specjalista anestezjologii
i intensywnej terapii
1485866