

UNIwersytet OPOLSKI
Instytut Nauk Medycznych
**Klinika Anestezjologii
i Intensywnej Terapii**
45-401 OPOLE, al. W. Witosa 26

Opole, 30.08.2023

dr hab. n. med. Tomasz Czarnik, prof. UO
Uniwersytet Opolski – Wydział Lekarski
Kierownik Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii

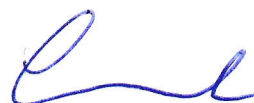
RECENZJA

Pracy doktorskiej Pani Lek. Joanny Marii Wolskiej

Wpływ rodzaju zastosowanej terapii nerkozastępczej na śmiertelność i częstość występowania przewlekłej niewydolności nerek u pacjentów leczonych w OIT”

Wykonana na podstawie pisma od Pana prof. dr hab. Marcina Mycko, Przewodniczącego Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne, Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie z dnia 10.07.2023 roku


Ostre uszkodzenie nerek (AKI) u pacjentów leczonych w oddziałach intensywnej terapii (OIT) związane jest ze znacząco podwyższonym ryzykiem zgonu. Około 5-10% pacjentów z rozpoznaniem AKI w OIT wymaga leczenia nerkozastępczego, a śmiertelność w tej grupie chorych może sięgać 70%. Potencjalnie możliwymi do zastosowania rodzajami leczenia nerkozastępczego w warunkach intensywnej terapii mogą być: przerywana hemodializa (IHD), ciągła terapia nerkozastępcza (CRRT) oraz powolna niskoprzepływowa hemodializa (SLED). Współcześnie jednak CRRT pozostaje metodą z



wyboru w przypadku koincydencji AKI lub wskazań pozanerkowych do leczenia nerkozastępczego i niestabilności hemodynamicznej z uwagi na fakt, że metoda ta umożliwia powolne, stopniowe oczyszczanie krwi oraz płynną regulację wolemii przez 24 godziny na dobę przy zmniejszonym ryzyku pogłębienia hipotensji tętnicznej. Należy zauważyć, że fraza „terapia nerkozastępcza” to termin tradycyjny, zapożyczony z tradycyjnej nefrologii sugerujący, że funkcja nerek ustała, a stosowana terapia ma za zadanie zastąpić ich funkcję. Jednakże biorąc pod uwagę wskazania do wdrożenia CRRT w OIT należy sobie uświadomić, że wiele z nich to tak zwane wskazania pozanerkowe, niekoniecznie bezpośrednio związane z AKI. W takich sytuacjach sensowne wydaje się używanie terminu „wsparcie nerek”, a terapia mogłaby nosić nazwę ciągłej terapii wspierającej nerki.

Pomimo wielu racjonalnych przesłanek faworyzujących rutynowe stosowanie CRRT w warunkach intensywnej terapii nie udowodniono wyższości CRRT nad IHD czy SLED w badaniach klinicznych. Analizą wtórna dużych, wieloośrodkowych badań klinicznych AKIKI i IDEAL-ICU nie wykazała przewagi CRRT nad IHD, jeśli chodzi o przeżycie w dobie 60 oraz powrót funkcji nerek. Dodatkowo wykazano gorsze rokowanie związane ze stosowaniem CRRT w grupie pacjentów o mniej nasilonych objawach choroby krytycznej. Ponadto nie dysponujemy obecnie jasnymi dowodami naukowymi dotyczącymi czasu wdrożenia CRRT (wczesny kontra późny) oraz rodzaju stosowanej antykoagulacji (ogólnoustrojowa kontra regionalna). Regionalna antykoagulacja cytrynianowa łączona jest jedynie ze zwiększoną żywotnością hemofiltera w trakcie CRRT u pacjentów krytycznie chorych.

Jeśli już wystąpi AKI u pacjenta leczonego w OIT możliwe są różne scenariusze kliniczne związane z pracą nerek od pełnego powrotu ich funkcji po przedłużoną ich dysfunkcję. Po 7 dniach leczenia AKI i braku powrotu pełnej funkcji nerek rozpoznaje się ostrą chorobę nerek, która może trwać do 90 doby od wystąpienia AKI. Po tym okresie, w sytuacji utrzymywania się dysfunkcji nerek rozpoznaje się przewlekłą chorobę nerek, której skrajnie ciężka postać to schyłkowa choroba nerek wymagająca przewlekłych dializ



2

lub transplantacji. Dane z polskich oddziałów intensywnej terapii dotyczące śmiertelności oraz powrotu funkcji nerek u pacjentów z rozpoznaniem AKI, u których stosowano leczenie nerkozastępcze są skąpe i trudno je porównać z danymi światowymi.

Pani lek. Joanna Wolska postanowiła na podstawie retrospektywnej analizy historii chorób pacjentów leczonych w OIT Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Olsztynie w latach 2003-2011 ocenić wpływ rodzaju zastosowanej terapii nerkozastępczej na śmiertelność oraz występowanie różnych stadiów przewlekłej choroby nerek w dysertacji doktorskiej przedstawionej mi do recenzji, a wykonanej pod opieką promotora Pana dr hab. n. med. Dariusza Onichimowskiego, profesora UWM z Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie.

Praca zawiera łącznie 129 stron i składa się z typowych części: wstępu, założenia i celu pracy, materiału i metod, wyników, dyskusji, podsumowania, wniosków, streszczeń w języku polskim i angielskim, wykazu piśmiennictwa, spisu tabel oraz spisu rycin. Wymienione części zostały napisane w prawidłowych proporcjach. Praca zawiera 49 tabel, 36 rycin oraz opatrzona jest przejrzystym spisem treści i wykazem stosowanych skrótów.

We wstępie Doktorantka przedstawia skrótowo kamienie milowe związane z rodzinami intensywnej terapii oraz rys historyczny stosowania terapii nerkozastępczej w praktyce szpitalnej. Następnie prezentuje aktualnie obowiązujące definicje AKI, wskazania do stosowania terapii nerkozastępczej, rodzaje stosowanych współcześnie terapii nerkozastępczych oraz metod antykoagulacji związanych z terapią nerkozastępczą. Pomimo bardzo kompaktowej formy wprowadzenia w tajniki terapii nerkozastępczej w intensywnej terapii rozdział ten ma spory walor edukacyjny i może stać się kompaktowym przewodnikiem dla rezydentów rozpoczynających dopiero swoją drogę ku intensywnej terapii. Na stronie numer 9 pojawia się sformułowanie „ciężki wstrząs”, które w języku medycznym nie jest stosowane. Na stronie numer 12 we wskazaniach do stosowania terapii nerkozastępczej widnieje sepsa, a wydaje się, że wskazanie to powinno brzmieć: koïncydencja sepsy/wstrząsu septycznego z AKI. Na stronie numer 14 pojawia się stwierdzenie: „w trakcie ciągłej hemodializy stosowane są filtry umożliwiające eliminację

substancji o nieco większych rozmiarach, takich jak składowe dopełniacza i inne mediatory stanu zapalnego, co w teorii może mieć wpływ na rozwój i przebieg reakcji zapalnej w organizmie". Stosowanie CRRT z użyciem typowych hemofiltrów nie jest czynnikiem modulującym reakcję zapalną w organizmie. Jedynie stosowanie filtrów o zwiększonych właściwościach adsorpcyjnych taki korzystny dla pacjenta wpływ może wywierać choć w praktyce nie potwierdzono tego faktu w dużych badaniach klinicznych.

Za cele dysertacji Doktorantka przyjęła ocenę wpływu rodzaju zastosowanej terapii nerkozastępczej i antykoagulacji na śmiertelność oraz występowanie przewlekłej choroby nerek i zależność od dializ po wypisie ze szpitala. Pacjentów podzielono na trzy grupy: IHD, CRRT z antykoagulacją systemową heparynową oraz CRRT z antykoagulacją regionalną cytrynianową. Dodatkowym celem było znalezienie czynników wpływających na śmiertelność w 3 grupach poddanych analizie.

W rozdziale „Materiał i metody” Doktorantka prezentuje kryteria włączenia do badania, kryteria wyłączenia z badania oraz sposoby analizy danych, sposoby prezentacji wyników oraz zastosowane testy statystyczne. Na stronie numer 29 pojawia się informacja, że „wybór rodzaju zastosowanej techniki nerkozastępczej i rodzaju antykoagulacji dokonywany był przez lekarza prowadzącego na podstawie dostępności danej techniki oraz optymalnego dostosowania rodzaju zabiegu i antykoagulacji do konkretnego pacjenta”. Wydaje się jednak, że w początkowym okresie badania dostępność CRRT w intensywnej terapii mogła być znikoma, a lekarz skazany był na stosowanie jedynie IHD bez możliwości wyboru. Podobna sytuacja dotyczy rodzaju stosowanej antykoagulacji w trakcie CRRT. Antykoagulacja regionalna została rozpowszechniona w późniejszym okresie niż systemowa. Czy zdaniem Doktorantki mogło to wpłynąć i ewentualnie w jakim stopniu wpłynęło na uzyskane wyniki? Na stronie numer 30 zamieszczona jest informacja, że analizie poddano także pacjentów poddanych HV-CVVH. Czy tacy pacjenci rzeczywiście powinni podlegać analizie zważywszy na fakt, że wspomniana metoda nie jest już stosowana ze względu na brak skuteczności oraz potencjalną szkodliwość? Dodatkowo czy dane dotyczące powikłań związanych ze

stosowaną terapią nerkozastępczą, obecnością cewnika dializacyjnego, antykoagulacją, skuteczności terapii nie powinny być poddane szczegółowej analizie w badaniu?

Kolejną część dysertacji stanowi prezentacja uzyskanych wyników, na którą składają się dane demograficzne grup badanych pacjentów, dane dotyczące śmiertelności w OIT, szpitalnej, w dniu 90 oraz odległej, regresja logistyczna dla wystąpienia zgonu w OIT, zależności od dializ po wypisie ze szpitala oraz analiza krzywych przeżycia Kaplana-Meiera w trzech grupach badanych. Zwraca uwagę przejrzystość prezentacji wyników za pomocą diagramów oraz tabel, które uzupełnione są adekwatnymi informacjami w tekście. W badaniu dominowali pacjenci po zabiegach chirurgicznych. Czy zdaniem Doktorantki wyniki uzyskane w homogennej grupie pacjentów medycznych mogłyby znacząco się różnić od tych uzyskanych w prezentowanym badaniu? Czy odnoszenie się w wynikach pracy do tendencji statystycznej ma sens w badaniu z tak niewielką grupą pacjentów? Zdecydowanie szerszego komentarza wymaga związek wyższej punktacji APACHE II z lepszym rokowaniem w grupie IHD przy braku istotności statystycznej. Czy wskazywanie tu na tak zwaną bliskość istotności statystycznej nie jest mylące i nie powinno być w ogóle pominięte dla jasności przekazu?

Wyniki pracy Doktorantka Pani lek. Joanna Wolska w sposób dokładny omówiła w dyskusji, która napisana została w sposób spójny i przejrzysty. Część zamykającą dysertację stanowi krótkie podsumowanie przedstawione w formie omówienia najważniejszych wyników pracy oraz cztery wnioski szczegółowe, które w większości odpowiadają na postawione pytania badawcze i cele pracy: nie stwierdzono wpływu rodzaju zastosowanej techniki nerkozastępczej ani rodzaju antykoagulacji na śmiertelność, stosowanie IHD związane jest z zależnością od dializ po wypisie ze szpitala, nie zidentyfikowano czynników wpływających na śmiertelność oraz zależność od dializ, uzyskane wyniki w kwestiach kluczowych pokrywają się z danymi światowymi. Kolejne rozdziały to streszczenie w języku polskim i angielskim, które stanowią zwarte podsumowanie całej pracy, bibliografia oraz spis tabel i rycin. W przebiegu całej dyskusji i wcześniejszych części rozprawy doktorskiej, Doktorantka wykazała się bardzo dobrą wiedzą w zakresie tematyki przeprowadzonego przez siebie badania. W pracy doktorskiej wykorzystała



bogaty przegląd 106 pozycji piśmiennictwa. Należy podkreślić trafny dobór tych publikacji. Na stronie numer 96 pojawia się kontrowersyjne stwierdzenie i nie do końca dla mnie zrozumiałe: „W poszukiwaniu przyczyn uzyskania takich wyników, można wyciągnąć dość daleko idący wniosek o potencjalnie korzystnym oddziaływaniu nadciśnienia tętniczego na układ sercowo-naczyniowy na podstawie założenia, że nadciśnienie tętnicze w pewnych sytuacjach klinicznych odpowiadać może za upośledzenie przepływu narządowego”. Na stronie numer 101 pojawia się także zdanie sformułowane nieoptymalnie: „Kolejną kwestią będzie prowadzenie odpowiednio agresywnej terapii odwadniającej; ponownie, na tyle intensywnej, żeby skrócić czas potencjalnego obrzęku narządów, a jednocześnie niezbyt agresywnej”. Domyślam się, że Doktorantka miała na myśli optymalną regulację wolemii za pomocą CRRT, włączaną w odpowiednim czasie i prowadzoną z odpowiednią intensywnością w sposób bezpieczny dla pacjenta. Na stronie numer 102 Doktorantka stwierdza: „Udowodniono, że hipotensja jest czynnikiem ryzyka wystąpienia AKI. Stąd zalecenia wydane m. in. przez KDIGO wskazujące CRRT jako technikę dedykowaną pacjentom niestabilnym hemodynamicznie oraz po urazach czaszkowo-mózgowych i z obrzękiem mózgu”. Należy w tym miejscu zaznaczyć, że rekomendowanie stosowania CRRT u pacjentów z patologiami śródczaszkowymi wynika głównie z możliwości ostrożnego i bezpiecznego regulowania wartością osmolalności osocza co minimalizuje ryzyko nasilenia obrzęku mózgu związanego z powadzeniem terapii w zbyt dużej dawce co nie jest do końca możliwe w przypadku stosowania IHD w tej grupie chorych. W dyskusji brakuje jasno sformułowanych ograniczeń pracy. Powinny one być zamieszczone w oddzielnym paragrafie oraz obszernie skomentowane. W podsumowaniu Doktorantka stwierdza jedynie, że „najślabszym punktem analizy własnej jest retrospektywny charakter co wiąże się z bliżej nieokreślonymi błędami oraz brak dowolności w wyborze techniki nerkozastępczej. Należy zdecydowanie zaznaczyć, że retrospektywnego charakteru pracy badawczej nie należy łączyć z błędami. Doktorantka prawdopodobnie pomyliła definicję błędu metodologicznego badania z ograniczeniami pracy.



Dokonując ogólnej oceny dysertacji stwierdzam, że ma ona w aspekcie wiedzy na temat ogólnego funkcjonowania i stosowania terapii nerkozastępczej w jednym z polskich oddziałów intensywnej terapii oraz uzyskanych tam wyników leczenia charakter nowatorski, oraz że została dobrze zaplanowana i wykonana przy pomocy starannie dobranych metod naukowych. Nie jestem jednak przekonany czy dane te możemy bezpośrednio przełożyć na inne polskie oddziały intensywnej terapii zważywszy na spore różnice organizacyjne, jakościowe oraz brak standaryzacji leczenia w warunkach polskich. Wyniki opracowane zostały z zastosowaniem prawidłowych analiz statystycznych i zaprezentowane w postaci czytelnej i spójnej. Wnioski płynące z analizy są uzasadnione i w istotny sposób poszerzają naszą dotychczasową wiedzę na temat stosowania różnych form terapii nerkozastępczej w warunkach polskiego oddziału intensywnej terapii. Doktorantka wykazała się dużą znajomością tematu, dojrzałością naukową oraz wysokiej klasy warsztatem naukowym. Przedstawione przeze mnie krytyczne uwagi oraz pytania powinny być szczegółowo omówione przez Doktorantkę, jednakże nie wpływają na zdecydowanie pozytywną ocenę dysertacji oraz jest dużą wartością merytoryczną.

W podsumowaniu uważam, że przedstawiona mi do recenzji praca doktorska spełnia formalne wymagania stawiane pracy doktorskiej, określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t. j. Dz. U. z 2022 r., poz. 574 ze zm.). Dlatego mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne, Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie wnioski o dopuszczenie Pani lek. Joanny Wolskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. Tomasz Czarnik, prof. UO

Kierownik Kliniki
Anestezjologii i Intensywnej Terapii

dr hab. n. med. Tomasz Czarnik