

OCENA

Rozprawy doktorskiej lek. med. Piotra Czempika pt.: ***”Rokowanie w ostrym uszkodzeniu nerek w oparciu o dane Śląskiego Rejestru Oddziałów Anestezjologii i Intensywnej Terapii”***

Ostra niewydolność nerek (*Acute Kidney Injury* - AKI) jest częstą dysfunkcją narządową (3-50% przyjęć szpitalnych) związaną z 23,9% śmiertelnością szpitalną dorosłych chorych (*Hsu RK. et al. J AM Soc Nephrol 2013;24:37*), podczas gdy śmiertelność szpitalna pacjentów z AKI leczonych na Oddziałach Intensywnej Terapii waha się w granicach 30-70%, a około 13,8% chorych wymaga dializoterapii po wypisie ze szpitala z powodu wzrostu incydentów schyłkowej, przewlekłej niewydolności nerek (*Głogowski SD et al. J Clin Anesth 2015;27:175*). Wg Hoste w AKI-Study w pierwszym tygodniu leczenia w OIT, AKI stwierdzono u 57% spośród 1800 chorych włączonych do badania. Nadal kontrowersyjne jest rozpoznawanie AKI pomimo dostępnych klasyfikacji RIFLE (*Risk, Injury, Failure, End stage renal disease*), AKIN (*Akute Kidney Injury Network*), KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcome*) i ERBP (*European Renal Best Practice*), wobec różnego interpretowania stężenia kreatyniny w surowicy krwi jako definicji i klasyfikacji AKI zwłaszcza u chorych leczonych w OIT, gdzie „*fluid overload*” i utrata masy mięśniowej ma istotny wpływ na stężenie osoczowe kreatyniny.

Również optymalny czas włączenia terapii nerkozastępczej (*Renal Replacement Therapy* – RRT) u chorych z AKI jest przedmiotem gorących dyskusji. Pomimo interesujących rezultatów badań: FINNAKI (*Finnish Acute Kidney Injury*), START-AKI (*STandard versus Accelerated initiation of RRT in AKI*), IDEAL-ICU (*Initiation of Dialysis in EARly versus Late in the Intensive Care Unit*) i francuskiego AKIKI (*Artificial Kidney Initiation in Kidney Injury*) optymalny stan rozpoczęcia RRT pozostaje nadal nieznan. Pre-

emptive RRT nie jest rekomendowane jako rutynowe postępowanie a czas rozpoczęcia terapii nerkozastępczej pozostaje nadal decyzją lekarza opartą na wodno-elektrolitowym i metabolicznym statusie indywidualnego chorego. Brytyjskie zalecenia sugerują, że RRT powinno być wdrożone szybciej u chorych, u których AKI jest częścią niewydolności wielonarządowej, a ci chorzy mają mniejszą szansę na powrót funkcji nerek bez dializoterapii w porównaniu z pacjentami z izolowaną AKI.

Wobec tak wielu kontrowersji dotyczących diagnostyki, leczenia i rokowania u chorych z AKI a także brak krajowych publikacji praca lek. med. Piotra Czempika pt.: „*Rokowanie w ostrym uszkodzeniu nerek w oparciu o dane Śląskiego Rejestru Oddziałów Anestezjologii i Intensywnej Terapii*” dotyczy bardzo aktualnego i interesującego tematu a uzyskane wyniki mogą być przydatne w podejmowaniu decyzji terapeutycznych w tej wysokiego ryzyka grupie chorych z AKI leczonych na Oddziałach Intensywnej Terapii.

W skład rozprawy doktorskiej wchodzi 3 prace:

1. Czempik, Daniel Cieśla, Piotr Kapnik, Łukasz Krzych: Risk factors for acute kidney injury requiring renal replacement therapy on regional registry data. *Anestezjologia Intensywna Terapija* 2016;48:189-90; (MNiSW 14)
2. Piotr Czempik, Daniel Cieśla, Piotr Kapnik, Łukasz Krzych: Outcomes of patients with acute renal injury with regard to time of initiation and modality of renal replacement therapy – first data from the Silesian registry of Intensive Care Units. *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska* 2016;13(2):122-29; (MNiSW 14)
3. Piotr Czempik, Daniel Cieśla, Piotr Kapnik, Łukasz Krzych: Mortality of patients with acute kidney injury requiring renal replacement therapy. *Advances in Clinical and Experimental Medicine* (publikacja przyjęta do druku (IF 1m127: MNiSW 15)

Łączna punktacja w/w 3 publikacji to IF = 1,127, MNiSW = 43 pkt. I Doktorant jest pierwszym autorem z 60%-70% udziałem w ich realizacji (*załącznik 10*).

Przedstawiona do oceny praca, obok 3 wymienionych publikacji, posiada 35 stron standardowego druku z typowym układem tematycznym uzupełniony 5 tabelami, 6 rycinami, wykazem stosowanych skrótów, streszczeniem w języku polskim i angielskim, 62 pozycjami aktualnego, przypisanego do cytowanych prac, piśmiennictwa.

We wstępie Doktorant w sposób zwięzły, ale bardzo przejrzysty przedstawił problem diagnostyki i leczenia ostrej niewydolności nerek u chorych leczonych na OIT ze

szczególnym zwróceniem uwagi na czynniki ryzyka AKI oraz ich wpływ na rokowanie u tych chorych.

Założony przez Doktoranta cel obejmował:

1. Ocenę czynników sprzyjających wystąpieniu AKI wymagającego zastosowania RRT w populacji krytycznie chorych dorosłych leczonych w śląskich OAiIT
2. Ocenę wyników leczenia dorosłych chorych z AKI poddawanych leczeniu nerkozastępczemu w śląskich OAiIT w zależności od czasu włączenia oraz metody prowadzonego leczenia nerkozastępczego
3. Ocenę śmiertelności pacjentów z AKI poddawanych RRT w śląskich OAiIT oraz wytypowanie czynników ryzyka zgonu.

Rozdział 3, a nie jak jest w druku 4, stanowi materiał i metody. Retrospektywne, wielośrodkowe badanie obserwacyjne obejmuje populację 15.030 dorosłych chorych leczonych w śląskich OAiIT a analizowane dane (24 kategorii, tj.100 zmiennych) pochodzą ze Śląskiego Rejestru OAiIT. Ostre uszkodzenie nerek definiowane było jako pogorszenie funkcji nerek wymagające RRT, co odpowiada stadium AKI 3 wg AKIN, a badaną populację podzielono na podgrupy zgodnie z kwalifikacjami RIFLE i AKIN, co pozwoliło na realizację zaplanowanych celów badawczych.

Kolejny rozdział 4 zawiera podsumowanie wyników, które szczegółowo zostały przedstawione w/w publikacjach.

Cel 1. wyniki przedstawiono w publikacji pt.: *“Risk factors for acute kidney injury requiring renal replacement therapy on regional registry data”*

W analizowanym okresie 8,4 % hospitalizowanych w śląskich OAiIT rozwinęło AKI wymagające zastosowania RRT. Z wytypowanych 54 zmiennych – uznanych za potencjalne czynniki ryzyka AKI/RRT, bazując na wynikach analizy wielu zmiennych wytypowano ostatecznie 16, wśród których istotne znacznie ma przewlekła niewydolność nerek i wstrząs kardiogeny, z mniejszym ryzykiem AKI/RRT u chorych ze schorzeniami neurologicznymi.

Cel 2. wyniki przedstawiono w publikacji pt.: *„Outcomes of patients with acute renal injury with regard to time of initiation and modality of renal replacement therapy – first data from the Silesian registry of Intensive Care Units”*.

Wskaźnik śmiertelności był wyższy (69,4% vs 67,1%) u chorych, u których RRT włączono podczas leczenia na OIT w porównaniu z chorymi, u których RRT było stosowane przed przyjęciem do oddziału. Analizując metodę leczenia nerkozastępczego wskaźnik

śmiertelności wynosił: 74,4% dla IHD+CRRT, 69,9% dla CRRT i 62,2% dla IHD. Wśród 6 zmiennych, które istotnie statystycznie zwiększały ryzyko zgonu były: ciężkość stanu klinicznego wg APACHE II przy przyjęciu, zespół dysfunkcji wielonarządowej MODS oraz CRRT, podczas gdy czynnikami zmniejszającymi ryzyko zgonu była niewydolność nerek i uraz wielonarządowy jako pierwotne przyczyny przyjęcia na OIT.

Cel 3. wyniki przedstawiono w publikacji pt.: „Mortality of patents with acute kidney injury requiring renal replacement therapy”.

W porównaniu z ogólną śmiertelnością w rejestrze (43,9%), śmiertelność u chorych z AKI/RRT była istotnie wyższa (69,1%). Rzeczywisty współczynnik śmiertelności dobrze korelował z APACHE II w ogólnej populacji chorych, podczas gdy u pacjentów z AKI/RRT był wyższy od przewidywanego zwłaszcza u chorych niskiego ryzyka. Wśród 6, z początkowo zdefiniowanych 31 niezależnych czynników ryzyka zgonu u chorych AKI/RRT, zasadniczym czynnikiem ryzyka było leczenie katecholaminami, podczas gdy hospitalizacja z powodu urazu wielonarządowego wiązała się z małą śmiertelnością.

Omówieniu uzyskanych wyników z bardzo obiektywnym ich odniesieniem do danych z piśmiennictwa został poświęcony rozdział 5. – Dyskusja

Wykorzystanie platformy edukacyjnej jaką jest Śląski Rejestr OAiT, mimo że dostarczył znaczą liczbę obserwacji, ma jednak pewne ograniczenia. Pomimo dostępności różnych definicji AKI (*ERBP, AKIN, KDIGO, RIFLE*) nadal kontrowersyjna jest diagnostyka ostrej niewydolności nerek. Badania *Kork F et al. Anaesthesiology 2015;123(6):1301* wykazały, że Δ kreatyniny 25-49% powyżej wyjściowego poziomu ale $<0,3\text{mg/dl}$, która nie występuje w kryteriach AKI, związana jest z 2 – krotnie wyższym ryzykiem śmierci i o 2 dni dłuższą hospitalizacją. ,

Reguła Rejestru nie pozwoliła również na ocenę rodzaju płynu infuzyjnego i wielkości bilansu płynowego, co jest istotnym czynnikiem ryzyka AKI. „Fluid overload” i utrata masy mięśniowej, częsta u chorych leczonych w OIT, wpływając na poziom kreatyniny mogą utrudniać rozpoznanie AKI. Również częstą przyczyną szpitalnej AKI jest sepsa. Uszkodzenie nerkowego endotelium i kanalikowego epitelium podczas sepsy może mieć miejsce przy braku ewidentnych objawów hipoperfuzji a nawet przebiegać z podwyższonym nerkowym przepływem krwi, co sugeruje hiperdynamiczny septyczny model AKI w tej grupie chorych. Jest on związany z aktywacją pro-zapalnych i pro-apoptotycznych mediatorów łączących się z komórkami nerek. Apoptoza, martwica, redukcja nerkowego zużycia tlenu z auto-destrucją mitochondriów jest prawdopodobnym mechanizmem

uszkodzenia kanalików nerkowych przez sepsą. Dlatego wczesna identyfikacja septycznej AKI wymaga stosowania nowych biomarkerów : NGAL, TREM-1, KIM-1, L-FABP, TIMP-2, Il-18 co pozwoli na wcześniejsze, niż oparte o poziom kreatyniny, rozpoznanie strukturalnego i funkcjonalnego uszkodzenia nerek.

Interesującą dyskusję dotyczącą standardowego i wczesnego rozpoczęcia RRT przeprowadzili autorzy 2 prac: *Ron Wald et al.: Kidney International 2015;88:897* i *Miet Schetz et al.: Intensive Care Medicine 2016;42:959*, przyjmując czas wczesnego włączenia RRT na ok. 12 godzin i 30-48-60 godzin dla standardowej terapii. Pomimo sugestii *Karvellasa CJ et al.Crit Care 2011;15:R72*, że wcześniejsze włączenie RRT może być związane z mniejszą śmiertelnością, cytowane wcześniej prace nie potwierdziły różnic w śmiertelności.

W mojej opinii wzbogacenie „Dyskusji” przez Doktoranta o najnowsze doniesienia dotyczące problemów AKI/RRT u chorych leczonych na OIT lepiej dokumentować będzie skalę trudności diagnostyki AKI i wyboru optymalnych metod leczenia nerkozastępczego.

Pracę kończą trzy wnioski wynikające z przeprowadzonej analizy wyników dostępnych ze Śląskiego Rejestru OAiT.

1. Potwierdziły one istnienie wielu czynników ryzyka wystąpienia AKI/RRT, wśród których istotne znaczenie ma przewlekła niewydolność nerek i wstrząs kardiogeny.
2. Wpływ na śmiertelność chorych z AKI/RRT mają różne czynniki dotyczące zarówno chorego jak i procesu leczenia. Czas włączenia RRT nie wpływał na rokowanie, a różnice w śmiertelności uzależnione od stosowanej metody RRT powinny być interpretowane ostrożnie
3. Pacjenci z AKI/RRT rokowanie mają niekorzystne a także wyższą, jak w populacji ogólnej, śmiertelność.

Praca doktorska lek. med. Piotra Czempika pt.: „ **Rokowanie w ostrym uszkodzeniu nerek w oparciu o dane Śląskiego Rejestru Oddziałów Anestezjologii i Intensywnej Terapii**” została w prawidłowy sposób zaplanowana i zrealizowana, co świadczy o dobrym przygotowaniu Doktoranta do samodzielnego realizowania prac badawczych. Wartości logiczne pracy oceniam pozytywnie. Wartościowe cechy pracy dotyczą trafności krajowej i światowej rangi wyboru problematyki badawczej, poprawności zastosowanych metod i analiz statystycznych z uwagi na istotny wpływ na merytoryczną ocenę wyników,

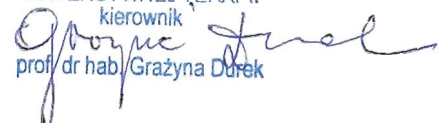
które wnoszą istotne wartości poznawcze jak i są ważne z punktu widzenia praktyki klinicznej.

Rozprawa doktorska lek. med. Piotra Czempika pt.: „**Rokowanie w ostrym uszkodzeniu nerek w oparciu o dane Śląskiego Rejestru Oddziałów Anestezjologii i Intensywnej Terapii**” spełnia warunki określone w art.13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.Nr 65, poz.595, z póź.zm.)

Mam zaszczyt wnioskować do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach o dopuszczenie lek. med. Piotra Czempika do dalszych etapów przewodu doktorskiego

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii
II KLINIKA ANESTEZJOLOGII
I INTENSYWNEJ TERAPII
ul. Chałubińskiego 1a, 50-368 Wrocław
tel. 71 784 21 31, 71 327 09 23
faks: 71 784 21 42

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii
II KLINIKA ANESTEZJOLOGII
I INTENSYWNEJ TERAPII
kierownik


prof/dr hab./Grażyna Durek