



V Olomouci 2. června 2017

**Zápis o konání obhajoby disertační práce ve studijním programu Lékařská
farmakologie**

MUDr. Hana Suchánková, odborná asistentka Ústavu farmakologie LF UP a FNOL, studentka prezenční formy doktorského studijního programu *Lékařská farmakologie LF UP v Olomouci*.

Téma disertační práce: „**Aplikovaná farmakokinetika beta-laktamových antibiotik.**“

Obhajoba se konala v Olomouci 2. června 2017 v 10:00 hodin.

Komise:

předseda: prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc. ✓

místopředseda: prof. MUDr. Rostislav Večeřa, Ph.D. ✓

členové: prof. MUDr. Jaroslav Jezdinský, CSc. ✓

doc. MUDr. Milan Grundmann, CSc. ✓

prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D. ✓

prof. MUDr. Stanislav Mičuda, Ph.D. ✓

prof. MUDr. Ondřej Slanař, Ph.D. OKLUBEN

prof. MUDr. Jaroslav Opavský, CSc. ✓

doc. RNDr. Peter Ondra, CSc. ✓

doc. RNDr. Eva Kmoníčková, CSc. ✓

PharmDr. Vladimíra Vojtová, Ph.D. ✓

Oponenti: PharmDr. Vladimíra Vojtová, Ph.D. ✓

Biogen, s.r.o. v Praze

prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D. ✓

Ústav mikrobiologie LF UP a FNOL

Školitel: doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D. ✓

Předsedající přednesl stručnou charakteristiku uchazeče, hodnocení školitele. Poté uchazeč vyložil podstatný obsah své disertace. Oponenti přednesli své posudky. Uchazeč odpověděl na připomínky a dotazy oponentů. Ve vědecké rozpravě vystoupili: viz příloha – zápis o diskusi.

Hlasování se účastnilo¹⁰ členů komise. Kladně hlasovalo¹⁰ členů, záporně⁰ členů, neplatných lístků bylo odevzdáno⁰ ..

Usnesení:

Přítomní členové komise tajným hlasováním rozhodli, že **MUDr. Hana Suchánková** obhájila disertační práci a doporučili udělení akademického titulu doktor ve zkratce Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

.....
prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc.
předseda komise

1. Odpovědi k otázkám oponentů:

Jaké hodnoty clearance kreatininu jsou považovány za zvýšené? Existuje jednotná hodnota pro ARC (augmented renal clearance)?

Nejčastěji bývají v odborné literatuře uváděny hodnoty měřené (méně často odhadované) clearance kreatininu $> 130 \text{ ml/min/1,73m}^2$, a to pro obě pohlaví. Méně často se uvádí hodnoty vyšší ($> 160 \text{ ml/min/1,73m}^2$ u mužů a $> 150 \text{ ml/min/1,73m}^2$ u žen) nebo nižší ($> 130 \text{ ml/min/1,73m}^2$ u mužů a $> 120 \text{ ml/min/1,73m}^2$ u žen, resp. $> 120 \text{ ml/min/1,73m}^2$ u obou pohlaví).

Co by mohlo přispět k zvýšení účinnosti antibiotické léčby u kriticky nemocných pacientů s infekcí vyvolanou bakteriálními kmeny s vyšší hodnotou MIC?

Záleží na tom, zda vyšší hodnotou MIC je myšlena hodnota převyšující klinický breakpoint stanovený pro dané antibiotikum. V odborné literatuře se množí důkazy o úspěšné léčbě pacientů s infekcemi vyvolanými kmeny s hodnotami MIC vyššími, než je breakpoint. V tomto případě by mohlo podávání vyšších dávek antibiotik (u beta-laktamů navíc prodlouženými nebo kontinuálními infuzemi) opravdu přispět ke zvýšení účinnosti léčby. Limitujícím faktorem pro tento postup je (na dávce závislá) neurotoxicita beta-laktamů. Další možnosti představuje kombinovaná terapie, u které lze případnou synergii antibiotik ověřit například pomocí time-kill křivek. A snad můžeme očekávat v blízké budoucnosti nová léčiva.

Jak lze vysvětlit bakteriostatický účinek primárně baktericidních antibiotik při nízkém PK/PD indexu?

V recentních odborných sděleních se experti nejčastěji přiklání k této hypotéze: inhibicí PBP se naruší tvorba peptidoglykanu $\rightarrow$ tím rovnováha mezi tvorbou a degradací buněčné stěny s urychlením obratu těchto cyklů $\rightarrow$ čímž dojde k následné depleci energie a stavebních komponent.

Ovlivňuje vazebnost na bílkoviny dávkování antibiotik? Např. v případě oxacilinu je vazebnost až 95 %, u ceftriaxonu se pohybuje v rozmezí 85 - 95 %, přičemž dávkovací schémata těchto antibiotik jsou zcela odlišná.

Ano, ale vazebnost na bílkoviny plazmy není jediným faktorem určujícím dávkovací režim. Těmi jsou distribuční objem a clearance léčiva. A ne všechna léčiva jsou dávkována podle biologického poločasu; záleží na farmakodynamických vlastnostech léčiva. Za zmínku stojí, že u kriticky nemocných je hypoalbuminémie jedním z indikátorů závažnosti onemocnění, vyskytuje se až u 60 % těchto pacientů a např. u beta-laktamů s vysokou vazebností na bílkoviny plazmy vede ke zvýšení maximálních koncentrací volných frakcí, zvýšení AUC volných koncentrací, zvýšení distribučního objemu, celkové i renální clearance, naopak snižuje $fT_{>MIC/4-5 \times MIC}$. U těchto pacientů pak standardní dávkování nemusí být dostatečné.

Jaký PK/PD index lze doporučit u pacientů se sepsí a v případě novorozeneckých infekcí?

V odborné literatuře zatím nepanuje shoda ohledně optimální hodnoty u sepsí, nejčastěji bývají uváděny hodnoty 50 % $fT_{>MIC}$, 50 % $fT_{>4-5 \times MIC}$ (který je dle mého názoru srovnatelný se 100 % $fT_{>MIC}$) a 100 % $fT_{>4-5 \times MIC}$. Já osobně se kloním ke 100 % $fT_{>MIC}$. U novorozenců jsou k dispozici velmi omezená data, ze kterých lze pouze nepřímě odvozovat jakákoli doporučení. Hodnota 100 % $fT_{>5 \times MIC}$ podle mého názoru nebude překročena ani u velmi závažných infekcí z důvodu neurotoxicity. Byly navrženy cíle konzervativní (50 % $fT_{>MIC}$) i velmi agresivní >90 % $fT_{>4 \times MIC}$, patrně však bude doporučován 40-70 % $fT_{>MIC}$, který je právě ověřován v multicentrické studii.

Proč byl zvolen imipenem a ne meropenem jako nejčastěji používaný karbapenem. Lze závěry disertační práce obecně aplikovat i pro meropenem a dále pro beta-laktamová antibiotika jako celek?

Požadavek zavést metodu stanovení imipenemu a nabídka možnosti účastnit se následně klinické studie vyšel z klinického pracoviště v Praze. Závěry lze aplikovat i na ostatní beta-laktamy, především jde o poznatky o specifikách farmakokinetiky u studované populace, superioritu prodloužených a kontinuálních infuzí, nevýhody kontinuálních infuzí, nutnost validace PK/PD cílů či vlivu aktuální epidemiologické situace na dávkovací strategie. Vlastní metodika výzkumu zatím nebyla v tuzemské literatuře popsána a zároveň jde o první studie tohoto rozsahu provedené v Česku a lze proto očekávat využití těchto postupů při dalším výzkumu.

Je nutné zdůraznit, že hodnota MIC není konstanta. Lze tuto skutečnost objektivizovat v terapeutickém přístupu na základě PK/PD indexu?

Velmi obtížně. Dle mého názoru bychom obecně v medicíně měli uvažovat v intervalech spíše než v konkrétních hodnotách, neboť každá analytická metoda je zatížena laboratorní chybou, téměř každá fyziologická hodnota se mění v průběhu dne, vlivem řady (pato)fyziologických procesů a na to bychom neměli nikdy zapomínat, ačkoli věda vyžaduje co nejpresnější a nejkonzistentnější výsledky.

2. Odpovědi k dalším dotazům v rámci diskuze:

prof. Grundmann: jaký byl plán odběrů, když každá skupina měla jiný dávkovací režim?

Šest odběrů u každého pacienta v rámci jednoho dávkovacího intervalu: před podáním, ve 2/3 infuze, 10 minut po dokapání, a pak co 3 (prodloužená infuze), resp. co 2 hodiny (standardní infuze)- šestý odběr těsně před podáním následující dávky.

prof. Grundmann: Odhad koncentrací volných frakcí je zatížen chybou, je lepší měřit volné frakce, ovšem zavést takovou analytickou metodu je náročnější a ne vždy možné. Je u těchto pacientů nutné navýšit dávku nebo zkrátit dávkovací interval, když máme změřeny jen celkové frakce?

Odhad volných frakcí jsme provedli s ohledem na dostupnou literaturu, jsme si vědomi, že může jít o nepřesný odhad, navíc každý pacient má patrně jinou vazebnost. V odborné literatuře se nedávno objevily práce ukazující, že u kriticky nemocných pacientů je samotná vazebnost beta-laktamů na bílkoviny plazmy změněna a to i bez ohledu na samotnou (hypo)albuminémii. Na našem pracovišti bychom rozhodně chtěli zavést metodu měření nevázaných koncentrací a chtěli bychom také studovat případně změny vazebnosti beta-laktamů u specifických skupin pacientů.

prof. Grundmann komentář k tolerantním E.coli: vyšší dávky by mohly toleranci překonat.

prof. Kolář: právě že u tolerantních kmenů nerozhoduje koncentrace, tento postup byl testován, jde tam o délku podávání, případně délku infuzí.

prof. Opavský: Vámi studovaná skupina jistě může zahrnovat značně polymorbidní pacienty, studovali jste vliv komorbidit na farmakokinetiku?

Neměli jsme k dispozici údaje o komorbiditách ani například o současně užívaných léčivech, neboť ve farmakokinetické studii nebyly tyto údaje sbírány a souhlasím, mohou ovlivňovat farmakokinetiku. Při tvorbě farmakokinetického modelu využívaného pro následnou farmakodynamickou analýzu by tyto parametry mohly být testovány, ale podle dostupné literatury tyto parametry obvykle nekorelují těsně s farmakokinetickými a typicky nezlepšují predikci kinetiky modelem.

prof. Grundmann: Šlo o retrospektivní analýzu, šlo by výsledky z této práce nebo tu metodu použít přímo u pacientů?

Naší snahou od počátku je zavést real-time terapeutické monitorování beta-laktamů. A tyto mezikroky nám k tomu napomáhají.

prof. Mičuda: Ve skupině E bylo výrazně více mužů, přičemž např. hmotnost bývá vyšší u mužů, což dále může mít vliv na farmakokinetické parametry- testovali jste toto? Např. subanalýzu pouze mužů z obou skupin?

Tuto analýzu jsme neprovedli, ale domnívám se, že vzorek je příliš malý a variabilita značná na to, aby se to projevilo.

prof. Jezdinský: Byly mezi skupinami rozdíly v mortalitě?

V každé skupině (čítající 10, resp. 9 pacientů) došlo k jednomu úmrtí během pobytu na JIP- šlo tedy o 10, resp. 11 %. Nevýznamný rozdíl.

doc. Kmoníčková: Odkud jsou spoluautoři publikací (původních prací) a jaký byl Váš podíl?

Ve farmakokinetické studii bylo 6 autorů: 2 z Prahy z ARO pracoviště, 4 od nás, z toho 1 analytik. Já jsem se ke studii připojila, když už probíhal nábor pacientů, prováděla jsem vlastní farmakokinetickou a farmakodynamickou analýzu pod supervizí doc. Urbánka a jsem korespondenční autor. Populační PK/PD studie má 1 autora z Prahy z ARO, 1 autora z Ameriky, ostatní 3 autoři od nás. Konstrukci PK modelu provedl Dr. Strojil, se mnou konzultoval korelace jednotlivých testovaných (pacientských) charakteristik s PK parametry, výběr non-/kompartimentové analýzy a v programu PMetrics pak vygeneroval virtuální populaci. Následnou PK a PD analýzu včetně epidemiologické jsem prováděla já, stejně jako volbu endpointů. Zásadním způsobem jsem se podílela na draftu manuskriptu.

doc. Kmoníčková: Máte na pracovišti Monte Carlo software?

Máme ho tady na pracovišti, Dr. Strojil nás s ním postupně seznamuje.

doc. Kmoníčková: Nevšimla jsem si ve Vaší prezentaci a teď si neuvědomuji, zda jste uváděla souhlas etické komise se studií a případně číslo souhlasu?

Ano, v disertační práci jsou etické aspekty zmíněny, stejně jako v autoreferátu. Protokol studie byl schválen Etickou komisí VFN v Praze (pod číslem 1547/09 S-IV). Studie byla provedena v souladu s Helsinskou deklarací. Písemný informovaný souhlas se zařazením do studie nebyl vyžadován, neboť dávkovací režimy byly v době designování a provádění studie považovány za standardní klinickou praxi, následný souhlas se zpracováním a s analýzou dat byl od participantů získán po nabytí vědomí.

prof. Anzenbacher potvrzuje.