

Oponentský posudek dizertační práce „**Aplikovaná farmakokinetika beta-laktamových antibiotik.**“

Autorka: **MUDr. Hana Suchánková**

Předložená dizertační práce se věnuje aktuální problematice optimalizace dávkování antibiotik v tomto případě beta-laktamů u kriticky nemocných pacientů.

Práce je sepsána velmi přehledně s odkazy na recentní publikace, celkem obsahuje 174 citovaných publikací.

V úvodní části autorka přehledně shrnuje farmakokinetiku beta-laktamů u normální populace, detailně se věnuje specificitě vybraných skupin pacientů včetně kriticky nemocných pacientů. Věnuje se farmakokineticko-farmakodynamickému profilu beta-laktamů. Rovněž práce rozebírá možnosti monitorování hladin beta-laktamů a stanovení jejich koncentrace, včetně významu pro klinickou praxi a farmakoekonomiku.

Cíle výzkumné práce jsou jasně formulovány.

Použité metodiky odpovídají danému typu sledování a jsou jasně uvedeny a vysvětleny včetně popisu vstupních dat a způsobu jejich vyhodnocování.

Výsledky práce jsou přehledně zpracovány a doplněny názorně celou řadou grafů a tabulek, usnadňující pochopení celé problematiky. Na práci oceňuji její praktický dopad a možnost aplikovat zjištěné výsledky do klinické praxe antibiotické léčby kriticky nemocných pacientů.

K předložené dizertační práci mám následující dotazy:

- Jaké hodnoty clearance kreatininu jsou považovány za zvýšené? Existuje jednotná hodnota pro ARC (augmented renal clearance)?
- Co by mohlo přispět k zvýšení účinnosti antibiotické léčby u kriticky nemocných pacientů s infekcí vyvolanou bakteriálními kmeny s vyšší hodnotou MIC?

Závěr:

Dizertační práci doporučuji k obhajobě a po jejím obhájení doporučuji udělení akademického titulu Ph.D. MUDr. Haně Suchánkové.

V Praze dne 6. 5. 2017

PharmDr. Vladimíra Vojtová, Ph.D.

OPONENTSKÝ POSUDEK

na disertační práci „Aplikovaná farmakokinetika beta-laktamových antibiotik“, kterou předkládá MUDr. Hana Suchánková.

Předloženou disertační práci jsem s velkým zájmem prostudoval a dávám o ní následující oponentský posudek:

Práce představuje elaborát v rozsahu 96 stran textu, včetně 16 tabulek, 8 grafů, 3 obrázků a 174 citací, které jsou v přímém vztahu k tématu předložené práce. Dílčí výsledky, získané v souvislosti s řešením disertační práce, byly publikovány ve čtyřech člancích, včetně dvou publikací v časopise International Journal of Antimicrobial Agents s impakt faktorem (4,296 a 4,097). Dále bylo prezentováno osm sdělení jako přednášky nebo postery, včetně mezinárodní konference „11th EACPT Congress“ v Ženevě.

I. K aktuálnosti zvoleného tématu

Zvolené téma „Aplikovaná farmakokinetika beta-laktamových antibiotik“ je velmi aktuální a řešení této problematiky představuje důležitý přínos nejen pro rozšíření poznání v teoretické oblasti, ale především pro lékařskou praxi. Hlavní význam spočívá v praktické antibiotické léčbě u závažných bakteriálních infekcí, kdy výsledky umožňují optimalizaci dávkování nejen imipenemu, ale obecně beta-laktamových antibiotik. Domnívám se, že výsledky předložené práce jsou velmi přínosné a doporučuji jejich shrnutí v přehledném článku, například v Klinické mikrobiologii a infekčním lékařství.

II. Ke zvoleným metodám disertační práce

K řešení definovaných cílů použila MUDr. Hana Suchánková moderní metodické postupy, které byly pro vyřešení neoptimálnější a nejpřesnější.

Konstatuji, že celková metodologická struktura disertační práce zcela vyhovuje řešení zvoleného problému.

Tabelární a obrazová dokumentace jsou na místě, přesně a výstižně osvětlují metodické postupy i vlastní výsledky práce.

Výběr citovaných pramenů je bohatý, dobře volený a svědčí o dobrém rozhledu autorky ve studované problematice.

III. K vlastním výsledkům disertační práce

Domnívám se, že získané výsledky jsou velmi hodnotné a přispívají k racionální antibiotické léčbě za použití farmakokineticko-farmakodynamických (dále PK/PD) indexů. Tento přístup je vzhledem k narůstající rezistenci bakteriálních patogenů velmi důležitý a v rámci personalizované medicíny naprosto nezbytný. Výsledky byly prezentovány, mimo jiné, ve formě dvou publikací v časopise s vysokým impakt faktorem, což svědčí o jejich významu (jedna z těchto prací má k dnešnímu dni 5 citací na WOS). Současně je však vhodné ocenit i sdělení v českém recenzovaném časopise Klinická mikrobiologie a infekční lékařství a na řadě konferencí, které přispěly ke zlepšení informovanosti o farmakokinetickém a farmakodynamickém pohledu na antibiotickou léčbu.

K výsledkům nemám zásadní připomínky a podle mého názoru je nutné zdůraznit jejich vysokou kvalitu.

IV. Připomínky oponenta

K předložené disertační práci mám čtyři formální připomínky a pět dotazů. Připomínky však v žádném případě nesnižují vysokou vědeckou hodnotu předložené práce. Dotazy pak vyplývají ze skutečnosti, že mne tato práce velmi zaujala a velmi rád bych řešené téma diskutoval při vlastní obhajobě.

A) Připomínky

1. Názvy bakterií je vhodné uvádět v jednotném formátu v rámci celého textu. V předložené disertační práci jsou nejdříve uvedeny plné názvy (např. *Pseudomonas aeruginosa*, str. 8), následně zkrácené (*P. aeruginosa*, str. 8) a dále v textu opět plné (str. 58 a další).

2. Správný termín je *Staphylococcus*, nikoliv *Stafylococcus* (str. 26). Názvy bakterií se uvádějí kursivou, viz grafy na str. 56 - 58. Termín species se kursivou naopak neuvádí.
3. Na straně 93 jsou chybně uvedeny hodnoty MIC. Autorka uvádí, „...u kriticky nemocných pacientů s HAP podávání imipenemu v dávce 0,5g každých 6 hodin prodlouženými infuzemi je srovnatelné s podáváním 1 g každých 8 hodin v případě dobře citlivých patogenů s hodnotami MIC ≥ 1 mg/l.“ Správně má být MIC ≤ 1 mg/l.
4. Doporučoval bych uvádět termín sepse v aktuálním pojetí, tedy jako život ohrožující orgánovou dysfunkci způsobenou aberantní odpovědí makroorganismu na infekci podle autorů Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W, et al. (The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA 2016, 315:801-810.) Definice Bona et al. z roku 1992 jako systémová zánětlivá reakce organismu (SIRS) na infekci již byla překonána (str. 22).

B) Dotazy

1. Jak lze vysvětlit bakteriostatický účinek primárně baktericidních antibiotik při nízkém PK/PD indexu?
2. Ovlivňuje vazebnost na bílkoviny dávkování antibiotik? Například v případě oxacilinu je vazebnost až 95 %, u ceftriaxonu se pohybuje v rozmezí 85 – 95 %, přičemž dávkovací schémata těchto antibiotik jsou zcela odlišná.
3. Jaký PK/PD index lze doporučit u pacientů se sepsí a v případě novorozeneckých infekcí?
4. 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?
5. A závěrem nejsložitější otázka a velmi by mne zajímal názor milé kolegyně MUDr. Hany Suchánkové jako odbornice na PK/PD antibiotickou léčbu. Je nutné zdůraznit, že hodnota MIC není konstanta. Lze tuto skutečnost objektivizovat v terapeutickém přístupu na základě PK/PD indexu? A další dvě podotázky, možná ještě složitější:

- a. Jak do tohoto přístupu začlenit mechanismy bakteriální rezistence k antibiotikům? Například MIC imipenemu u konkrétní enterobakterie je 1 mg/l, ale tento kmen je producent serinové karbapenemázy.
 - b. Jak se vypořádat s termíny tolerance a perzistence podle publikace Braunera et al. Distinguishing between resistance, tolerance and persistence to antibiotic treatment. Nature Reviews Microbiology, 2016, 14: 320-330? (<http://www.nature.com/nrmicro/journal/v14/n5/full/nrmicro.2016.34.html>)
- Jsem si však plně vědom, že tato diskuze přesahuje rámec obhajoby disertační práce a je spíše na úrovni habilitačního řízení. Nicméně by mne farmakologický pohled MUDr. Hany Suchánkové na uvedené dotazy velmi zajímal.

V. Závěr

MUDr. Hana Suchánková ve své disertační práci prokázala, že umí vědecky pracovat, tj. definovat závažný problém, racionálně si vymezit cíle studia, teoreticky i metodicky řešenou problematiku zvládnout a určit význam výsledků pro další poznání v teorii i v praxi.

Navíc je nutné ocenit, že výsledky byly publikovány v odborném časopise s vysokým impakt faktorem a prezentovány na řadě odborných konferencí, včetně mezinárodního kongresu.

Z výše uvedených důvodů navrhuji s plnou odpovědností, aby předložená disertační práce byla připuštěna k obhajobě a na základě úspěšné obhajoby udělit MUDr. Haně Suchánkové akademický titul Ph.D.

V Olomouci dne 5. května 2017

Prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.
Ústav mikrobiologie LF UP v Olomouci

