

Kraków, 31.03.2019 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Adriany Kaczmarskiej-Filipek pt. Ocena właściwości farmakokinetycznych imipenemu i meropenemu stosowanych w terapii ciężkich zakażeń u pacjentów po operacjach kardiochirurgicznych z użyciem krążenia pozaustrojowego oraz u chorych nieleczonych operacyjnie.

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska lek. Adriany Kaczmarskiej-Filipek dotyczy bardzo istotnego praktycznie problemu bakteryjnych zakażeń wikłających pooperacyjny przebieg zabiegów kardiochirurgicznych. Szczególnie w przypadku współtowarzyszących chorób, takich jak cukrzyca lub POChP, zakażenia bakteryjne w okresie pooperacyjnym są przyczyną przedłużonego pobytu w oddziałach intensywnej opieki pooperacyjnej. Stanowią one, według najnowszych badań obserwacyjnych istotny czynnik ryzyka dla powikłań zakrzepowych w okresie pozabiegowym. Doktorantka za cel swojej pracy wyznaczyła zbadanie farmakokinetyki dwóch leków z grupy karbapenemów stosowanych w przypadku ciężkiego zakażenia bakteriami odpornymi na inne antybiotyki beta-laktamowe. Ambitny wybór badania prospektywnego znajdował dodatkowe uzasadnienie w fakcie, że stosowane w kardiochirurgii krążenie pozaustrojowe powoduje ogólnoustrojową reakcję zapalną. Poprzez zmiany w przepuszczalności śródbłonna naczyń krwionośnych, objętości krwi krążącej, obniżoną perfuzję tkanek obwodowych z następującą reperfuzją mogą one wpływać na parametry farmakokinetyczne stosowanych antybiotyków.

Doktorantka materiał do badania zebrała w Klinice Kardiochirurgii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego oraz w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii z Nadzorem Kardiologicznym Górnośląskiego Centrum Medycznego w Katowicach-Ochojcu. Opiekunem naukowym i promotorem rozprawy jest kardiochirurg dr hab. n. med. Mirosław Wilczyński, obecnie zatrudniony w Klinice Kardiochirurgii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Wybór tematu ma niewątpliwie walor praktyczny, bowiem zarówno empiryczna jak i celowana antybiotykoterapia ciężkich zakażeń w okresie pooperacyjnym jest istotnym elementem

terapii i ma duży wpływ na farmakoekonomikę i śmiertelność związaną z leczeniem kardiochirurgicznym.

Celem pracy doktorskiej było poznanie wpływu krążenia pozaustrojowego na farmakokinetykę antybiotyków stosowanych w leczeniu ciężkich zakażeń po operacjach kardiochirurgicznych. Hipoteza badawcza poddana weryfikacji w toku pracy zakładała zauważalny efekt stosowanego podczas zabiegu kardiochirurgicznego krążenia pozaustrojowego i oksygenacji krwi na parametry farmakokinetyczne wybranych antybiotyków karbapenemowych.

Doktorantka przeprowadziła rekrutację chorych po zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego, u których w okresie pooperacyjnym doszło do ciężkiego zakażenia bakteryjnego ze wskazaniem do leczenia karbapenemem. W tej grupie liczącej łącznie 8 osób, czworo otrzymywało imipenem z cilastatyną, pozostałych czworo było leczonych meropenemem. Grupę porównawczą stanowiło łącznie 10 chorych, w tym 9 hospitalizowanych z powodu niewydolności oddechowej w przebiegu zapalenia płuc i wymagających wentylacji respiratorem, oraz jedna osoba z zapaleniem otrzewnej po zabiegu resekcji pęcherzyka żółciowego. Również u tych chorych zaistniały wskazania do zastosowania antybiotykoterapii imipenemem z cilastatyną albo meropenemem. Doktorantka zadbała o dobranie parametrów demograficznych i klinicznych obu grup, by można było przeprowadzić wiarygodne wnioski statystyczne, jednocześnie jasno formułując kryteria włączenia do badania oraz kryteria wykluczające. Badania były objęte zgodą Komisji Bioetycznej przy Śląskim Uniwersytecie Medycznym w Katowicach.

Pomiary stężenia dwóch stosowanych antybiotyków karbapenemowych zostały przeprowadzone metodą bezpośrednio opartą na ich ekstrakcji do fazy stałej z surowicy krwi tętnicznej. Ilość antybiotyku w próbce zmierzono po jego rozdzieleniu techniką wysokosprawnej chromatografii cieczowej na podstawie detekcji spektrofotometrycznej analizatorem diodowym. Pomiary zostały wykonane w Katedrze i Zakładzie Chemii i Analizy Leków Wydziału Farmaceutycznego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego.

Do oszacowania parametrów farmakokinetycznych wybrano odpowiednie przedziały czasowe. Próbkę krwi zostały pobrane przed podaniem kolejnej dawki leku w 2 i 5 dobie leczenia, oraz w tych samych dobach leczenia czterokrotnie w dwugodzinnych odstępach po dożylnym wlewie antybiotyku. Umożliwiło to oszacowanie przy pomocy dedykowanego oprogramowania wartości liczbowych charakteryzujących objętość dystrybucji antybiotyku, jego maksymalne stężenie, okres półtrwania i tempo eliminacji. Wyliczone zostały również istotne dla skuteczności działania antybiotyków beta-laktamowych parametry szacujące objętość dystrybucji po osiągnięciu stanu równowagi dynamicznej, średni czas obecności leku w organizmie, pole pod krzywą stężenia między powtarzającymi co 8 godzin dawkami oraz

analogiczne pole pod krzywą stężenia, jeżeli nie powtórzono by dawki. Parametry te uzyskano dla każdego z chorych w grupie poddanej krążeniu pozaustrojowemu, jak i w grupie kontrolnej.

Wyniki pracy zostały czytelnie zebrane w postaci dwóch tabel dla każdego z zastosowanych karbapenemów oraz w tabeli zbiorczej. W postaci graficznej przedstawiono również surowe dane z oznaczeń stężenia antybiotyku dla indywidualnie pobranych próbek krwi u każdego z chorych.

Doktorantka przedstawiła w pracy pełną charakterystykę wskazań do antybiotykoterapii, wyniki badań mikrobiologicznych, w tym wyniki wrażliwości na karbapenemy. U chorych stwierdzono zakażenia typowymi bakteriami lekoopornymi typowanymi w oddziałach intensywnej opieki medycznej, w trzech przypadkach stwierdzono współobecność zakażenia dwoma gatunkami bakterii wrażliwych na karbapenemy. Występowały różnice w minimalnym stężeniu antybiotyku hamującym wzrost bakterii, szczególnie słabą wrażliwość miała bakteria *Acinetobacter baumani*.

Wyniki uzyskane podczas realizacji pracy są bardzo interesujące i wskazują na zmianę parametrów farmakokinetycznych karbapenemów u chorych po zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego w krążeniu pozaustrojowych. W indywidualnych zestawieniach dla imipenemu i meropenemu, zmiany te miały ten sam kierunek, aczkolwiek nie osiągnęły istotności statystycznej. Jest to zrozumiałe, bowiem liczebności grup były nieduże. Jednak porównanie łączne karbapenemów, możliwe ze względu na zasadniczy brak różnic między farmakokinetyką imipenemu i karbapenemu osiągnęło istotności statystyczne. Przebiecie zabiegu kardiochirurgicznego w krążeniu pozaustrojowym spowodowało obniżenie maksymalnego stężenia antybiotyku, zwiększenie jego tempa eliminacji oraz zmniejszenie pola pod krzywą stężenia. Różnice były pokaźne, około dwukrotne i powodowały, że czas w jakim po podaniu leku było przekroczone minimalne stężenie hamujące wzrost bakterii był wyraźnie krótszy u chorych kardiochirurgicznych niż w grupie porównawczej.

Dyskusję wyników uzyskanych w pracy doktorskiej przeprowadzono bardzo zwięźle. Na usprawiedliwienie Doktorantki warto zaznaczyć, że niewiele się można doszukać publikacji dotyczących farmakokinetyki antybiotyków beta-laktamowych podczas lub po zastosowaniu krążenia pozaustrojowego w kardiochirurgii. Pojedyncze prace naukowe, oparte na porównywalnych liczbowo grupach chorych, dotyczą głównie pozaustrojowo stosowanego oksygenatora u krytycznie chorych. W zakresie poczynionych obserwacji, recenzowaną rozprawę charakteryzuje duże nowatorstwo.

Przystępując do krytycznej oceny rozprawy, nasuwa się kilka uwag, wymienionych poniżej:

1. Rozprawa jest zwięzła, co należy uznać za jej zaletę.
2. W pracy zastosowano poprawne metody statystyczne analizy wyników.

3. Opis grup chorych poddanych badaniu farmakokinetyki karbapenemów powinien zostać uzupełniony o kilka informacji, które ułatwiłyby interpretację uzyskanych wyników: płeć chorych (domyślnie mężczyźni), czas stosowania krążenia pozaustrojowego oraz czas jaki upłynął między zakończeniem krążenia pozaustrojowego a rozpoczęciem podawania karbapenemów. Ewentualna analiza korelacyjna tej podgrupy chorych mogłaby rzucić światło na przyczyny zwiększonej objętości dystrybucji leku i szybszą jego eliminację. Podobną rolę zmiennych zakłócających mogły pełnić straty płynów ustrojowych z drenażem chirurgicznym, moczopędne leki pętlowe lub aminy biogenne podawane we wlewie ciągłym.
4. Ostatni akapit dyskusji podnoszący „dysfunkcję narządową” jako przyczynę przedłużenia czasu półtrwania leku i zmniejszenia jego klirensu jest prawdziwy, aczkolwiek niefortunny w świetle obserwacji własnych Doktorantki. Bez żadnych wątpliwości pomostowanie tętniczo-więńcowe wraz z krążeniem pozaustrojowym należy do zabiegów wywołujących układową odpowiedź zapalną organizmu. Jednakże kierunek zmian farmakokinetycznych stwierdzonych po taki zabiegu był dokładnie odwrotny.
5. Uważam podsumowanie rozprawy i wnioski końcowe za zbyt ostrożne. Zebrany materiał kliniczny i jednoznaczne wyniki oznaczeń farmakokinetycznych wskazują na potrzebę rozważenia schematu podawania karbapenemu różniącego się od zapisu rejestracyjnego leku, opartego na dłuższej trwających wlewach dożylnych, być może z zastosowaniem pierwszej dawki lepiej wysycającej zwiększoną objętość dystrybucji.

W podsumowaniu recenzji rozprawy doktorskiej lek. Adriany Kaczmarskiej-Filipek stwierdzam, że jest ona oryginalnym i wartościowym, nie tylko w aspekcie poznawczym lecz również praktycznym, opracowaniem problemu dotyczącego modyfikacji dawkowania karbapenemów u chorych z ciężkim zakażeniem w okresie pooperacyjnym, gdy stosowane było podczas zabiegu kardiochirurgicznego krążenie pozaustrojowe. Doktorantka zaprojektowała prospektywne badanie obserwacyjne, zebrała materiał do badania od starannie dobranych chorych, obejmujący ponad 240 próbek, których pomiary stężenia leku zostały opracowane i przeanalizowane statystycznie. Dowiodła tym samym naukowej ciekawości napędzającej postęp medycyny oraz umiejętności organizacji pracy i warsztatu badawczego.

W mojej ocenie rozprawa doktorska Pani Adriany Kaczmarskiej-Filipek spełnia warunki określone w Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki. W pracy doktorskiej zostało przedstawione samodzielne rozwiązanie problemu badawczego, sposób jego prezentacji dowodzi dużej wiedzy teoretycznej Doktorantki w dyscyplinie medycyna.

Powołując się na powyższą pozytywną ocenę, wnoszę o dopuszczenie lek. Adriany Kaczmarskiej-Filipek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Marek Sanak



Kierownik Zakładu Biologii Molekularnej i Genetyki Klinicznej

II Katedra Chorób Wewnętrznych UJ CM