



UNIwersytet Medyczny

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej

Prof. dr hab. Anna Wiela-Hojeńska

Wrocław, 18.07.2019 r.

Recenzja

**rozprawy doktorskiej Pana mgr farm. Łukasza Hońdo
pt. „Wankomycyna w leczeniu infekcyjnego zapalenia wsierdza u pacjentów
w okresie pooperacyjnym”**

wykonanej pod kierunkiem Promotora Pani prof. dr hab. Anny Wesołowskiej
i Promotora pomocniczego Pani dr Agnieszki Cios
w Zakładzie Farmacji Klinicznej

Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum

Przedłożona do oceny rozprawa na stopień doktora nauk farmaceutycznych dotyczy istotnych problemów związanych z optymalizacją stosowania wankomycyny u pacjentów z infekcyjnym zapaleniem wsierdza (IZW) operowanych w krążeniu pozaustrojowym w celu wymiany zastawki aortalnej i/lub mitralnej. Racjonalna terapia wankomycyną, lekiem o wąskim wskaźniku terapeutycznym charakteryzującym się m.in. znaczną nefro- i ototoksycznością, toksycznym wpływem na przewód pokarmowy oraz licznymi niepożądanymi interakcjami, wymaga dużej wiedzy o jej właściwościach farmakodynamicznych i farmakokinetycznych, zwłaszcza u chorych z towarzyszącymi zaburzeniami hemodynamicznymi i metabolicznymi wpływającymi na efekt leczenia oraz dokładnego monitorowania następstw podawania antybiotyku. Aktualne wytyczne wskazują na konieczność oznaczania stężeń wankomycyny z uwzględnieniem indywidualnej sytuacji klinicznej pacjentów i ich reakcji na leczenie, jak również możliwość łączenia terapii monitorowanej i modyfikowanej w oparciu o parametry farmakokinetyczne leku z wartościami minimalnego stężenia hamującego (MIC, *minimal inhibitory concentration*). Taka zintegrowana farmakokinetyczno-farmakodynamiczna analiza danych, niewątpliwie sprzyja zwiększeniu skuteczności i bezpieczeństwa antybiotykoterapii, zmniejszeniu kosztów leczenia, a także obniżeniu ryzyka narastania oporności. W praktyce klinicznej ten sposób postępowania powinien być oparty na ścisłej

współpracy nie tylko lekarza, pielęgniarki i mikrobiologa, ale również farmaceuty klinicznego.

Badania Pana mgr Łukasza Hońdo dotyczą zatem aktualnych problemów i dobrze wpisują się w światowe trendy działań na rzecz indywidualizacji antybiotykoterapii. Są one niewątpliwie nowatorskie i mają duże znaczenie praktyczne. Uważam podjęcie przez Kandydata niniejszego tematu badawczego, pod kierunkiem doświadczonych Promotora i Promotora pomocniczego, za niezwykle ważne z punktu widzenia nauk farmaceutycznych i medycznych oraz w pełni uzasadnione.

Ocena strony formalnej rozprawy

Praca doktorska Pana mgr Łukasza Hońdo ma formę opracowanego intrologatorsko opracowania monograficznego liczącego 185 stron, o układzie charakterystycznym dla prac oryginalnych. Uważam, że rozdział 4 powinien być zatytułowany Materiał i metody, następny 4.1. Materiał kliniczny i tu powinna się znaleźć charakterystyka pacjentów oraz informacje dotyczące stosowanego produktu leczniczego i farmakoterapii, a kolejny Metody mógłby uwzględniać badania mikrobiologiczne, oznaczanie stężeń, obliczenia farmakokinetyczne oraz analizę statystyczną. Na szczególne wyróżnienie zasługuje wyjątkowa staranność w przygotowaniu dysertacji, poprawny język oraz ilustracja dobrze przygotowanymi graficznie 28 rycinami i 27 tabelami. Cele pracy zostały sformułowane prawidłowo i powiązane z wnioskami. Spis piśmiennictwa obejmuje odpowiednio dobrane 302 pozycje polskie i anglojęzyczne, w tym 38 opublikowanych w latach 2016-2019 oraz 187, które ukazały się w latach 2000-2015. Na przeprowadzenie badań otrzymano zgodę Dyrekcji Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II.

Moje uwagi odnoszą się do braku: 1) podania jednakowego czasu wlewu wankomycyny na stronie 59 (w tabeli 2 1-6 h) i na stronie 68 (2-6 h), 2) poprawnej kolejności cytowania w tekście niektórych pozycji piśmiennictwa – na stronie 52 znajdują się pozycje 299 i 300, choć ich prawidłowe miejsce powinno być znacznie dalej, na stronie 142 po numerze pozycji piśmiennictwa 297 znajduje się pozycja 302, brakuje numerów 300 i 301, 3) w niektórych miejscach pozycji piśmiennictwa uwiarygodniających podawane informacje (m.in. rozdział 2.4.), ponadto 4) nie zawsze potrzebnego powoływania się na pozycje piśmiennictwa pochodzące z lat sześćdziesiątych i siedemdziesiątych, a nawet z 1958 r., 5) używania niekiedy sformułowań stanowiących

bezpośrednie tłumaczenie z języka angielskiego. Wymienione uwagi w niczym nie umniejszają walorów merytorycznych pracy.

Ocena merytoryczna

Celem badań prowadzonych w ramach pracy doktorskiej była retrospektywna analiza parametrów farmakokinetycznych i ocena przydatności kryteriów PK/PD w przewidywaniu skuteczności i bezpieczeństwa empirycznego i celowanego leczenia wankomycyną pacjentów z infekcyjnym zapaleniem wsierdza (IZW), po zabiegu wymiany zastawki aortalnej i/lub mitralnej. Ponadto drugi cel pracy dotyczył prospektywnej analizy postępowania farmaceuty klinicznego w opiece nad pacjentami z IZW oraz wskazania jego zadań i zakresu pomocy przydatnych w obniżaniu śmiertelności i korzystnych dla optymalizacji terapii. Zostały one zrealizowane przez Doktoranta poprzez przeprowadzenie wywiadu farmaceutycznego oraz analizę kart historii choroby pacjentów hospitalizowanych w latach 2010-2018 na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii oraz Oddziale Klinicznym Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii. Spośród 203 pacjentów wybrano 54 osoby do analizy farmakokinetycznej, po uwzględnieniu kryteriów włączenia i wyłączenia oraz innych ograniczeń obejmujących m.in. krótki czas hospitalizacji, istnienie wstrząsu septycznego, ciężką niewydolność nerek, rozwinięcie bardzo ciężkiej postaci zakażenia, wątpliwości co do zbiórki materiału biologicznego oraz podejrzenie o braku istotności klinicznej pobranych próbek, ponadto obecność izolowanego odelektrodowego zapalenia wsierdza oraz wyrażenie zgody na uczestnictwo w badaniach klinicznych. Dbałość o szczegóły opisu dotyczyła też poddania dokładnej charakterystyki badania mikrobiologicznego, którego materiał stanowiły resekowane zastawki i/lub krew, jak również oznaczania stężenia wankomycyny w surowicy. Wymienione badania przeprowadzono odpowiednio w laboratorium mikrobiologicznym i laboratorium analitycznym Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II. Obliczenia farmakokinetyczne Doktorant wykonał z zastosowaniem dwóch modeli – u 18 pacjentów wykorzystał wartości stężeń minimalnych i maksymalnych wankomycyny, podczas gdy u 36 – tylko wartości stężeń minimalnych. Do wyznaczenia indywidualnych parametrów farmakokinetycznych oraz w celu określenia indywidualnego dawkowania antybiotyku zastosował metodę Sawchuka-Zaske. Przewidywanie profili stężenia wolnej frakcji wankomycyny przeprowadził w oparciu o oszacowane wymienioną metodą wartości objętości dystrybucji i stałej szybkości

eliminacji oraz skorygowane wartości dawek obliczonych na podstawie optymalnych wartości parametrów PK/PD, z założeniem 40% wiązania antybiotyku z białkami. Dla grupy 36 pacjentów obliczył skorygowane dawki metodą wielomodelowej analizy Bayesowskiej i przeprowadził wizualną ocenę symulowanego przebiegu stężeń wankomycyny po dokonaniu korekty dawkowania.

Dysertacja obejmuje 13 rozdziałów, z których dwa pierwsze na 52 stronach przedstawiają wybrane problemy związane z epidemiologią, etiologią, objawami, diagnostyką i leczeniem infekcyjnego zapalenia wsierdza, jak również charakteryzują właściwości wankomycyny, spektrum jej działania, metody optymalizacji terapii oraz omawiają wskaźniki i zastosowanie w praktyce modelowania farmakokinetyczno-farmakodynamicznego. Po ich przeczytaniu, nie mamy wątpliwości, iż temat jest ważny i aktualny. W części teoretycznej pracy Doktorant wykazał się wymaganą od kandydata na stopień doktora nauk farmaceutycznych wiedzą związaną z przedmiotem badań własnych. Stwierdzam, iż ta część pracy stanowi prawidłowo i rzeczowo napisane opracowanie, w którym Kandydat zaprezentował szczegółowe studia związane z tematem realizowanej pracy i dobrze wykorzystał dokonany wybór piśmiennictwa. Przedstawione treści ściśle wiążą się ze sformułowanymi celami pracy.

Oceniając Część doświadczalną uważam, że Doktorant wykazał się bardzo dobrym przygotowaniem do podjętych zadań, wybrał właściwe metody i narzędzia, które pozwoliły na realizację zaplanowanego zakresu badań, co świadczy o Jego dojrzałości naukowej i znakomitej organizacji pracy. Na podkreślenie zasługuje umiejętność współpracy Kandydata z laboratorium mikrobiologicznym i analitycznym Szpitala.

Uzyskane wyniki przedstawiono w aspekcie zróżnicowanych oznaczeń stężeń wankomycyny (jednego – stężenia minimalnego lub dwóch – stężenia minimalnego i maksymalnego) w postaci 10 tabel oraz 25 rycin. W odbiorze licznych obserwacji niewątpliwie pomocne jest dokładne ich opracowanie. Ważnym dopełnieniem tej części pracy jest rozdział 6 Omówienie wyników analizy farmakokinetycznej, w którym Kandydat na 12 stronach przedstawił w dojrzały sposób podsumowanie wyników badań własnych w zestawieniu z obserwacjami innych autorów. Rozdział kończy stwierdzenie, iż opieka nad pacjentem z infekcyjnym zapaleniem wsierdza wymaga obecności w zespole farmaceuty, będącego specjalistą w zakresie obliczeń farmakokinetycznych oraz terapii monitorowanej stężeniami leków. Stanowi ono odpowiednie wprowadzenie do rozdziału 7 Rola farmaceuty klinicznego, który poprzedza rozdziały 7.1. Udział farmaceuty w Zespole ds. IZW, 7.2. Opieka farmaceutyczna prowadzona przez farmaceutę-autora niniejszej

pracy w Krakowskim Specjalistycznym Szpitalu im. Jana Pawła II, 7.3. Zarządzanie lekami przeciwdrobnoustrojowymi w szpitalu (ang. *stewardshipment*). Omawiając wyniki własne analizy prospektywnej dotyczącej postępowania farmaceuty w Zespole ds. IZW Pan mgr Łukasz Hońdo stwierdził, iż należy on do kluczowych członków multidyscyplinarnego zespołu, zarówno podczas przyjmowania pacjenta na oddział, jak i przez cały okres jego leczenia.

Oceniam pozytywnie zakres prac badawczych ze względu na ich charakter nie tylko poznawczy, ale również praktyczny. Wyniki badań zakończone słusznymi wnioskami, świadczącymi o rozwojowym charakterze obserwacji, kompetencjach Kandydata oraz umiejętności rozwiązywania trudnych problemów badawczych, dostarczają cennych informacji i wskazówek do prowadzenia dalszych badań, które mogą przyczynić się do optymalizacji procesu antybiotykoterapii. Według Autora efektem pracy doktorskiej będzie stworzenie arkusza kalkulacyjnego, który ułatwi pracę farmaceuty klinicznego na oddziale klinicznym w zakresie doradzania lekarzowi schematów dawkowania wankomycyny u pacjentów z IZW oraz innymi zakażeniami. Uważam, że istotnym było zidentyfikowanie składników interwencji farmaceuty wpływających na skuteczność i bezpieczeństwo terapii, obejmujących udział wspomnianego specjalisty w doborze leków przy przyjęciu i wypisie, poradnictwo w szpitalu i przy wypisie, rozmowę kontrolną po wypisaniu ze szpitala oraz edukację pacjentów, ich opiekunów, lekarzy i pielęgniarki. Te obserwacje dobrze korelują z zapisami Projektu ustawy o zawodzie farmaceuty przekazanego do konsultacji publicznych, które mają zrealizować postulaty zamieszczone w dokumencie rządowym „Polityka lekowa państwa 2018-2020”, na ukazanie której czekają z niecierpliwością wszyscy farmaceuci, a zwłaszcza osoby zainteresowane uprawianiem farmacji klinicznej.

Podsumowanie

Stwierdzam, że wyniki pracy doktorskiej Pana mgr Łukasza Hońdo są bardzo wartościowe merytorycznie, zawierają niewątpliwy element nowatorstwa i stanowią rozwiązanie oryginalnego problemu naukowego, a całość opracowania wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną Kandydata w reprezentowanej dziedzinie naukowej. Uważam, że przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska Pana mgr Łukasza Hońdo spełnia wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora i wnioskuję do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum o dopuszczenie Kandydata do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie zwracam się z wnioskiem do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie o wyróżnienie rozprawy doktorskiej Pana mgr Łukasza Hońdo pt. „Wankomycyna w leczeniu infekcyjnego zapalenia wsierdza u pacjentów w okresie okołoperacyjnym” wykonanej pod kierunkiem Promotora Pani prof. dr hab. Anny Wesołowskiej i Promotora pomocniczego Pani dr Agnieszki Cios w Zakładzie Farmacji Klinicznej ze względu na rangę podjętej tematyki, nowatorski charakter prowadzonych badań, kompetencje Kandydata, umiejętność prowadzenia dyskusji i formułowania wniosków oraz znaczenie uzyskanych wyników dla rozwoju nauki i praktyki.

Anna Wiela-Hojeńska