



Oponentský posudek doktorské disertační práce

Název: Průnik β -laktamových antibiotik do likvoru a jeho vztah k markerům zánětu v průběhu invazivní bakteriální infekce

Autor: MUDr. Petr Prášil

Předkládaná práce zpracovává problematiku korelace hladin β -laktamových antibiotik v séru a likvoru u pacientů s purulentními meningitidami, tedy s onemocněním, které může na jednu stranu významně měnit prostupnost hematoencefalické bariéry pro léčiva, ale současně jehož efektivní terapie je přímo závislá na průniku zejména antibiotik touto bariérou. Toto téma je velmi zajímavé a jeho zpracování důležité ze dvou aspektů. Jednak z pohledu kvantifikace hladin antibiotik u závažných a život ohrožujících onemocnění, tedy sledování schopnosti udržet hladiny léčiva v různých časových intervalech dávkovacího schématu. Druhý aspekt této práce se týká schopnosti predikce průniku zvolených antibiotik do cílového orgánu na základě běžně sledovatelných parametrů a následné možnosti predikce a optimalizace léčby. Zpracování obou těchto aspektů je nové, je jednoznačným přínosem pro obor a může poskytnout důležitá vodítka pro terapii purulentních meningitid.

Formálně je téma zpracováno přehledně. Popis vlastní práce je členěn na Souhrn, Úvod, Cíle, Materiál a metody, Výsledky, Diskusi a Závěr. Text je napsán čtivě a řazen logicky, občasné chyby – zejména překlepy – nejsou zásadního charakteru, aby narušovaly podstatu sdělení. Zde je snad možno zmínit pouze opakované použití nesprávné zkratky „LWMH“, která má správně znít „LMWH“, neboli Low Molecular Weight Heparin.

Z obsahového hlediska je náplň jednotlivých kapitol rovněž dostačující pro pochopení podstaty studie a jejích výsledků. Některé z kapitol by mohly být rozšířeny v určitých oblastech, což by dále mohlo zvýšit výtěžnost prezentovaných dat, popřípadě zvýšit informovanost těch čtenářů, kteří nepocházejí přímo z oboru. V Souhrnu by tedy jedním z cílů mohlo být ověření

možnosti predikce efektivity průniku antibiotik do likvoru na základě běžných laboratorních markerů zánětu, což se nabízí jako jeden ze zásadních možných výstupů. Část Úvod obsahuje dostatek informací jak obecně o závažných, život ohrožujících stavech infekčního původu (sepsa...), tak specificky o purulentních meningitidách, a to z hlediska etiologie, mechanismu i terapie. Kapitola Materiál a metody přehledně zpracovává plán studie, studované parametry, velikost souboru a další potřebné náležitosti. Soubor pacientů se zdá relativně malý, ale je pochopitelné, že pro tento typ studie, kdy pacienti musí splňovat poměrně striktní kritéria zejména ohledně další použité terapie, je množství vyhovujících pacientů malé. Pro měření hladin testovaných antibiotik byla použita biologická metoda, která je časově dosti náročná a z hlediska moderní metodologie překonaná. Pro případné pokračování těchto studií by bylo vhodné zapojit modernější a přesnější metody, například na bázi HPLC. Výsledky jsou poměrně stručné, i když i tato část obsahuje všechna potřebná data. K dispozici jsou přehledné tabulky a grafy, které jsou dostatečně názorné. Největší soubor tvoří pacienti léčení ceftriaxonem, kteří jsou rozděleni do dvou skupin, podle koeficientu $K_{1/5}$. Zajímavé je, že obě skupiny obsahují po jednom „hraničním“ pacientovi, který by svými hodnotami zánětlivých markerů spíše zapadal do skupiny opačné. Bylo by zajímavé tyto pacienty konkrétněji rozebrat buď ve Výsledcích, nebo v Diskusi.

Výsledky této práce prezentují nové poznatky ve dvou oblastech. Jednak ukazují u vybraných antibiotik, že v současné době používaná dávkovací schémata jsou dostatečná k tomu, aby hladiny antibiotika v séru i likvoru byly udrženy nad MIC během celého intervalu mezi jednotlivými dávkami. Druhý okruh poznatků ukazuje poměrně názornou korelaci mezi zvýšenými hodnotami zánětlivých parametrů a zvýšeným průnikem antibiotik do likvoru, čili zvýšenou prostupností hematoencefalické bariéry. Výsledky jsou hodnoceny uvážlivě a jejich význam rozhodně není v práci přeceňován. Naopak, na základě matematického zpracování, není žádný parametr vyhodnocen jako prediktivní, i když každý z nich vykazuje pozitivní korelaci na poměrně slušné hladině významnosti. Čili bylo by možné, s jistou rezervou, některé tyto parametry jako prediktivní faktory použít.

Závěrem lze říci, že disertační práce si vytkla dva cíle, tj. sledování hladin vybraných antibiotik s cílem potenciální optimalizace léčby a sledování závislosti průniku antibiotik do likvoru na zánětlivých parametrech s cílem identifikace predikčních faktorů, které bezpochyby splnila.

Z tohoto důvodu jednoznačně doporučuji předloženou disertační práci MUDr. Petra Prášila k obhajobě v oboru Lékařská mikrobiologie.

Na závěr bych autorovi položil následující otázky:

- 1) Ve studii se uvádí, že pacienti byli „randomizováni“. Randomizace se obecně spojuje s prospektivními studiemi, kdy pacienti jsou „náhodně“ děleni například na ty, kteří dostanou aktivní látku a kteří placebo. V tomto případě se podle uvedené metodiky spíše jedná o selekci pacientů na základě kritérií (druh onemocnění, aplikace monoterapie atd.), kteří byli rozřazeni do skupin podle toho, jaké antibiotikum už dostávali. Byli tedy pacienti skutečně randomizováni?
- 2) V textu je uvedeno, že současný přístup preferuje podávání spíše kombinované léčby, alespoň zpočátku, pokud není patogen znám, a také opatrnost ve využití „cidních“ antibiotik z důvodu nebezpečí rychlého rozpadu. Tento soubor pacientů dostával pouze monoterapii „cidními“ antibiotiky. Mohl by autor vyjádřit celkově svůj názor na tuto problematiku a uvést, jaká kritéria vedla u této skupiny pacientů k tomuto postupu?

V Hradci Králové dne 2. 7. 2010

Doc. MUDr. Pavel Boštík, Ph.D.