

## Oponentský posudek disertační práce MUDr. Pavly Pokorné

### **Kineticky řízená léčba gentamicinem u septických novorozenců v prvním týdnu života**

Disertační práce MUDr. Pavly Pokorné se zabývá studiem farmakokinetiky a terapeutických a nežádoucích účinků aminoglykosidového antibiotika gentamicinu u novorozenců v prvním týdnu života a to zvláště nezralých novorozenců v intenzivní neonatologické péči. Jedná se o zajímavé a stále aktuální téma. Podle recentních přehledů stále přetrvává nežádoucí stav, kdy většina léčiv v neonatologii je používána mimo věkovou indikaci a publikovaných farmakokinetických a farmakodynamických klinických studií je nedostatek.

Po formální stránce má disertační práce standardní uspořádání. Obsahuje teoretický úvod do řešené problematiky, přehled použitých metod, kvalitně zpracované výsledky, rozsáhlou diskuzi a stručný závěr. Přílohy obsahují tři publikované práce přímo související s tématem disertace. Jedná se o dvě prvoautorské publikace v oponovaném časopise Česko-slovenská pediatrie (jedna ve formě manuskriptu čekajícího na tisk) a jedna spoluautorské publikace v časopise s impaktním faktorem Clinical Therapeutics (IF=2,55). V práci se vyskytují drobné nepřesnosti a formální nedostatky, např. označení koncentrací v tabulce 4, chyby ve formátování a nepřehlednost tabulek 19 a 20 apod. Také seznam použité literatury není kompletní, např. v něm chybí úplná citace práce, na niž se odkazuje v tabulce 30 (Mark 2013). Místo termínu tolerabilita bych upřednostnila termín snášenlivost.

Disertační práce v první části analyzuje vliv patofyziologických a maturačních faktorů a léčebných postupů (tělesná hmotnost, gestační věk, postnatální věk, retence tekutin, perzistující ductus arteriosus, terapeutická hypotermie) na farmakokinetiku gentamicinu u novorozenců. Hodnotí úspěšnost farmakokineticky řízené léčby (terapeutické monitorování gentamicinu), tj. četnost dosažení cílových vrcholových a údolních koncentrací antibiotika. Práce potvrdila známé poznatky o vliv gestačního věku na farmakokinetiku gentamicinu. Zajímavým výsledkem práce je, že terapeutická hypotermie u asfyktických novorozenců snižuje clearance a distribuční objem gentamicinu, pokud podání gentamicinu následuje do 24 h po asfyktickém inzultu a léčbě hypotermií. Změny farmakokinetiky u novorozenců léčených hypotermií přitahují pozornost až v poslední době. Dvě zcela recentní práce dospely ke stejnemu závěru (Frymoyer A et al., Pharmacotherapy 2013, Mark LF et al., Ther Drug Monit. 2013), zatímco jedna starší vliv hypotermie na clearance gentamicinu nenalezla (Liu X et al. Pediatrics 2009). Na tomto místě vznáším **první dotaz**, zda existují práce hodnotící vliv

terapeutické hypotermie na farmakokinetiku převážně metabolicky eliminovaných léčiv používaných v neonatologii a jaké jsou jejich závěry. V teoretické části uvádíte, že patent ductus arteriosus způsobuje retenci tekutin a zvyšuje distribuční objem hydrofilních léčiv a naopak snižuje clearance z důvodu poklesu perfuze ledvin. **Dotaz 2:** V souhlase s tím je clearance Ge vyšetřená po první dávce dvakrát nižší ve skupině velmi nedonošených S1PDA ve srovnání s S1nonPDA. Vaše výsledky ale ukazují na srovnatelný distribuční objem a vrcholové koncentrace Ge v těchto skupinách. Jak si tento rozpor vysvětlujete?

Druhá část práce analyzuje časné a pozdní nežádoucí účinky léčby. V časném poporodním období před podáním gentamicinu a v průběhu antibiotické léčby byly sledovány zejména známky renální dysfunkce monitorováním produkce moči, vyšetřením koncentrace kreatininu a močoviny v séru, frakční exkrece sodíku a hořčíku a poměru koncentrací vápníku a kreatininu v moči. Práce ukázala, že renální dysfunkce je i u většiny velmi nedonošených relativně mírného stupně, není spojena s oligurií a je přechodná. Také výskyt pozdních nežádoucích účinků nefrokalcinózy a kochleární toxicity byl nízký. Jedná se samozřejmě o potvrzení vysoké úrovni lékařské péče na JIP včetně individualizace dávkování potenciálně nefrotoxického gentamicinu. Změny ve sledovaných biochemických ukazatelích potvrzdily dříve publikované poznatky jiných autorů o dominujícím vlivu gestačního věku, zatímco vliv otevřené Botalovy dučeje na sledované parametry nebyl prokázán nebo byl velmi malý. V souhlase s literárními poznatky gentamicin zvýšil renální exkreci vápníku a hořčíku. **Dotaz 3:** Ráda bych se zeptala, zda existují kontrolované klinické studie srovnávající vliv léčby ibuprofenem oproti ibuprofenu spolu s furosemidem na uzavření dučeje a renální funkci novorozenců včetně exkrece iontů?

MUDr. Pokorná je spoluautorkou 6 původních článků v časopisech s impaktním faktorem a 8 původních článků v recenzovaných časopisech bez IF. Práce otištěná v časopise s významným impaktním faktorem Clinical Therapeutics (IF=2,55), již je MUDr. Pokorná spoluautorkou, obsahuje podstatnou část výsledků získaných v průběhu postgraduálního studia. Výsledky MUDr. Pokorná dále publikovala jako první autorka ve dvou publikacích v domácím oponovaném časopise Česko-slovenská pediatrie (jedna práce čeká na tisk) a jako spoluautorka v domácím oponovaném časopise Klinická farmakologie a farmacie. Jinou významnou původní vědeckou prací s těsným vztahem k řešenému tématu, tj. farmakokinetika antibiotik u novorozenců, je spoluautorská publikace výsledků klinické studie ve velmi významném časopise Antimicrobial Agents and Chemotherapy (IF=4,8, 14

citací podle WOS), která se zaměřuje na farmakokinetiku antibiotika meropenemu u novorozenců. Její výsledky ale nejsou uvedeny v dizertaci.

MUDr. Pokorná dobře zvládla teoretickou a klinickou část disertační práce. Splnila požadavky na publikační aktivitu studentů PGS. Předložená disertační práce přináší nové poznatky, které byly publikovány v domácích oponovaných časopisech i v mezinárodním časopise s významným impaktním faktorem, který má náročné recenzní řízení. Proto mohu s přesvědčením doporučit disertační práci MUDr. Pokorné k přijetí jako podklad pro udělení titulu Ph.D. ve smyslu příslušných právních norem.

V Praze, dne 22. 8. 2015

Doc. MUDr. Jitka Patočková, Ph.D.

