

OPONENTSKÝ POSUDEK

na dizertační práci:

ANALÝZA LÉKOVÝCH PROBLÉMŮ NA ODDĚLENÍ Z POHLEDU FARMACEUTA

kteřou předkládá Mgr. Eliška Dvořáčková

Předloženou dizertační práci jsem prostudoval a podávám o ní následující oponentský posudek:

Práce představuje elaborát v rozsahu 92 stran textu včetně příloh a seznamu literatury (64 stran vlastního textu), 16 tabulek, 14 obrázků a 104 citací, které jsou v přímém vztahu k tématu předložené práce. Nelze však nevyjádřit k rozsahu práce. I když jsem příznivcem maximální stručnosti, rozsah vlastní dizertace pokládám za absolutní ještě přípustné minimum. Teoretická část je zpracována na pouhých 17 stranách. Praktická část, která se skládá ze tří samostatných prací, má 23 stran a souhrnná diskuse 2 strany textu. Nemluvě o tom, kolik místa zabírají převzaté nebo přímo překopírované tabulky.

1. Aktuálnost zvoleného tématu

Problematika lékových chyb, a zejména lékových chyb u speciální populace pacientů, kterou tvoří nemocní s poruchou renálních eliminačních funkcí, je aktuálním problémem našeho zdravotnictví. Stejně tak terapeutické monitorování antibiotik u těchto nemocných lze považovat za aktuální otázku terapeutické praxe, i když z hlediska vědeckého poznání již je zpracována velmi obsáhle.

2. Zvolené metody dizertace

Praktická část disertace je složena ze tří částí. V první se autorka analyzovala výskyt a charakteristiky lékových chyb u dané skupiny nemocných. Tato část je řešena adekvátními metodami, až příliš však sklouzává k analýze rutinní práce zdravotnického pracovníka. Druhá část je metodicky zajímavější, zabývá se přínosem TDM aminoglykosidů pro efektivitu léčby těmito antibiotiky. Mám však pochybnosti, zda velikost souboru, zvláště u nemocných s tolika faktory ovlivňujícími výsledky jejich léčby, umožňuje skutečně prokázat tak silné závěry, ke kterým autorka dochází. Metodicky nejzajímavější je třetí část, ve které se autorka pokouší vypracovat doporučení pro výpočet nasycovací dávky vankomycinu u nemocných s intermitentní dialýzou. Má však největší slabiny ve vlastním designu studie. V druhé a třetí části postrádám uvedení řady detailů o metodice prováděných intervencí, například charakteristiky ve studii skutečně používaných eliminačních metod nebo detailnější charakteristiky použité metody ke stanovení plazmatických koncentrací antibiotika. Není mi také jasné, které části vlastní práce spojené s TDM autorka prováděla sama. Studie se zde zase nepodařilo dostatečně oprostít od pojetí analýzy rutinní práce ve zdravotnickém zařízení.

3. Výsledky disertace

Teoretická část dizertace se zabývá problematikou chronického onemocnění ledvin, a to velmi obecně spíše z medicínského pohledu. Řada informací je pro téma práce v podstatě nadbytečných, zatímco vlastní problematice lékových problémů obecně a potom speciálně lékových problémů u nemocných s chronickou renální insuficiencí je věnováno relativně málo pozornosti. Zabředávání do problematiky jiných oborů, ve kterých dokorand nebývá až tak kompetentní, jak se možná domnívá, je zřejmě relativně častým nedostatkem při psaní dizertací, nicméně školitelé by tomu měli zabránit a soustředit pozornost autora na problémy oboru, ve kterých se kvalifikuje, a kterých je nepochybně dostatek na podstatnou část teoretické části dizertace.

Praktická část dizertace sestává ze tří samostatných výzkumných šetření.

První část práce tvoří analýza lékových problémů na lůžkovém oddělení. Přináší analýzu stávajícího stavu, která poskytuje zajímavé informace o výskytu lékových problémů v definované populaci. Tato část je zpracována dobře, její výsledky byly publikovány a získané údaje jsou podle mého názoru zajímavé. Na tu by mohlo navázat detailní rozpracování problematiky, i s hodnocením výsledků intervencí, které však už v dizertaci provedeno není.

Další dvě části se věnují terapeutickému monitorování léků z pohledu, který s deklarovaným hlavním tématem práce – tedy lékovými problémy – podle mého názoru souvisí jen volně. Navíc těmto částem zjevně chybí vedení zkušeným odborníkem na problematiku terapeutického monitorování léků, které se projevuje už v designu provedených studií a ve způsobu zpracování a prezentování získaných výsledků. To může jen těžko nahradit sebelepší analýza dat.

Druhá část práce opět spíše analyzuje současný stav v konkrétním zdravotnickém zařízení. Jedná se o analýzu potenciálního přínosu provedení TDM aminoglykosidů, což ovšem z názvu této části „Terapeutický monitoring aminoglykosidů“ nemusí být zcela jasné. Tato problematika je ovšem zpracovávána v odborné literatuře desítky let a i kvalitně provedená studie stěží může přinést něco jiného, než lokalizaci obecně známých faktů do našeho prostředí. Její přínos pro vědecké zpracování vlastní problematiky je limitovaný. Za originální lze považovat farmakoekonomické zhodnocení.

Třetí část se už snaží o vědecké řešení určitého praktického problému, a to o výpočet nasycovací dávky vankomycinu u pacientů léčených intermitentní hemodialýzou. Nicméně opět jde o relativně jednoduchou analýzu výsledků, získaných při rutinní práci ve zdravotnickém zařízení. Za zásadní nedostatek třetí části ovšem považuji stanovení cíle, kterým je podle autorky dosažení určité koncentrace antibiotika při prvním měření po první aplikaci. To má ovšem v použitém souboru nesmírně velký časový rozsah. Tato otázka by mohla být předmětem zajímavé diskuse, nicméně můj názor je, že už samotné stanovení a validace tohoto cíle by vyžadovalo samostatnou studii, na kterou by teprve mohla navazovat práce, která je součástí dizertace. Třetí část je bohužel nejhorší z hlediska zpracování a prezentace, působí dojmem, že byla do práce dodána velmi narychlo. Velice pochybuji, že by takto mohla být publikována v jakémkoliv odborném časopise.

4. Celkové hodnocení

Teoretická část je příliš stručná, větším problémem je však to, že se z větší části zabývá obecnými problémy poruchy funkce ledvin, zatímco otázky přímo spojené s tématem disertace zůstávají v pozadí.

Praktická část je pečlivě zpracována, přináší i některé podnětné poznatky pro praxi, nicméně její vědecká úroveň je opět na samé spodní hranici akceptovatelné pro doktorskou dizertaci. Jedná se o observační studie, které se zabývají otázkami většinou již mnohokrát studovanými v zahraniční literatuře bez pokusu o výrazněji inovativní přístupy k problematice. Pozitivem je, že výsledky první části práce byly přijaty k publikaci v impaktovaném vědeckém časopise, což svědčí pro dobrou úroveň této části. Diskuse, která je jistě neobtížnější částí dizertace, je příliš stručná, i když to poněkud kompenzuje fakt, že jednotlivé studie v praktické části mají své samostatné diskuse.

Podle mého názoru však pravděpodobně řada nedostatků plyne spíše ze zadání cílů a metod, tedy úkolů školitele a školícího pracoviště, než z nedostatků v práci doktorandky, proto moje hodnocení práce doporučuje její připuštění k obhajobě. V mém oboru by ovšem taková práce obhájena téměř určitě nebyla.

5. Význam pro společenskou praxi a další rozvoj vědy

Práci lze považovat za významnou pro současnou praxi v oblasti péče o nemocné s poruchami funkce ledvin a pro rozvoj oboru klinická farmacie. Její přínos pro rozvoj vědy mám značné pochybnosti. Vzhledem k tomu, že nejsem odborníkem v oboru, ve kterém je dizertační práce předkládána, nechám toto hodnocení na komisi pro obhajoby, která bude v této otázce rozhodně kompetentnější.

6. Připomínky a dotazy oponenta

6.1 Připomínky

6.1.1 Formální připomínky

Práce obsahuje řadu překlepů a chyb, které se vyskytují v každém odborném textu a nepovažuji za nutné je zde vyjmenovávat. Závažnější nedostatky jsou spíše formulačního charakteru (např. „Výpočtové metody jsou vhodné pro hodnocení renální funkce, která jsou vhodné u renálně stabilních pacientů“ či „Délka na dialýze před podáním vankomycinu“), takže někdy musí čtenář vyvinout značné úsilí k pochopení textu. Stejně tak odborná terminologie vykazuje nedostatky. Například, pokud je u nás už 40 let prováděno terapeutické monitorování léků, není mi jasné, proč autorka považuje za nutné zavádět anglicismus Terapeutický monitoring. Dále nepovažuji za vhodné překopírování anglických tabulek z jiného zdroje do českého textu dizertace (tabulky str. 37 - 40). U grafů někdy chybí jednotka na ose x (např. str. 70), což je ve vědecké práci nepřijatelné.

6.1.2 Věcné připomínky

Za největší slabinu teoretické části pokládám její příliš obecný charakter, zatímco teoretická východiska k vlastní praktické práci tvoří jen její malou část, navíc opět spíše obecného charakteru.

Slabinou praktické části je podle mého názoru značná povrchnost, respektive málo ambiciózní výzkumné cíle, které si klade. Mám značné pochybnosti, zda postup, použitý ve druhé části práce, skutečně prokazuje, že provedení terapeutického monitorování zabránilo uvedenému počtu dialýz, jak je v jejích výsledcích dosti kategoricky uvedeno. Ve třetí části postrádám podrobné údaje o dialyzačním režimu zařazených pacientů, použité dialyzační metodě a není mi ani jasné, zda byl u všech zařazených pacientů stejný. Úplně chybí detailnější charakteristiky použité metody stanovení plazmatických koncentrací léčiv. I když jde o rutinní metody, takové informace by ve vědecké práci měly být uvedeny. Ve třetí části je správně uvedeno, že efekt vankomycinu je závislý na parametru AUC/MIC, práce však nezahrnuje ani výsledky výpočtů AUC, které lze snadno při farmakokinetické analýze získat, natožpak údaje o MIC patogenů. Z popisu grafů není ani zcela jasné, která koncentrace byla považována za cílovou. Třetí část vůbec působí dojmem, že byla psána s malou rozvahou. Takovýchto nedostatků a nedostatečných informací je ovšem v práci celá řada (také proto je práce tak krátká) a nemohu je zde uvést pouze z důvodu už takto přílišného rozsahu posudku.

6.2 Dotazy

6.2.1. V druhé části práce používáte jako marker nefrotoxicity aminoglykosidů dynamiku vývoje koncentrace sérového kreatininu. Mohla být tato dynamika ovlivněna i jinými faktory, než nefrotoxicitou aminoglykosidů? A jak bylo ve studii vyloučeno, že se tak nestalo?

6.2.2. Můžete objasnit pojem Bayesovské monitorování léčiv, který je použit ve 3. části práce na straně 64?

6.2.3 Jestliže je účinek vankomycinu závislý na ploše pod křivkou (AUC), proč byla jako cílový parametr ve třetí části studie použita hodnota plazmatické koncentrace stanovené v rozmezí 9 – 48h a proč bylo pro tento parametr určena cílová hodnota 15 – 25 mg/l?

7. Závěr

Po pečlivém zvážení konstatuji, že Mgr. Eliška Dvořáčková ve své disertační práci prokázala v akceptovatelném rozsahu, že umí vědecky pracovat, tj. definovat závažný zdravotnicko-spoolečenský problém, racionálně si vymezit cíle studia, teoreticky i metodicky řešenou problematiku zvládnout a určit význam výsledků pro další poznání v teorii i v praxi. Z těchto důvodů navrhuji, aby její práce byla připuštěna k obhajobě a pokud bude práce úspěšně obhájena, byl doktorandce udělen titul *Philosophiae doctor*, Ph.D.