

Prof. dr hab. med. Małgorzata Bulanda

Katedra Mikrobiologii

Collegium Medicum UJ

Kraków, dnia 15 kwietnia 2021

Recenzja

Pracy doktorskiej Pana lek. med. Stanisława Rojka o tytule:

„Ocena zastosowania kolistyny w leczeniu zakażeń bakteriami Gram ujemnymi, wieloopornymi, na Oddziałach Intensywnej Terapii”.

Pracę wykonano w Katedrze i Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersytetu Medycznego im Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Promotor: dr. hab. n. med. Wiesława Duszyńska

Przedstawiona do recenzji praca poświęcona jest ocenie zastosowania kolistyny u chorych hospitalizowanych na Oddziałach Intensywnej Terapii, u których wystąpiło zakażenie wieloopornymi bakteriami Gram ujemnymi.

Niewątpliwie odkrycie i zastosowanie do leczenia leków przeciwdrobnoustrojowych to jedno z najważniejszych odkryć w medycynie XX wieku. Niestety, około 80 lat stosowania (niejednokrotnie nieracjonalne) oraz nadużywania tej grupy leków, doprowadziło do indukcji oporności wśród poszczególnych przedstawicieli drobnoustrojów, co przełożyło się negatywnie na efektywność, skuteczność działania tych leków.

To zjawisko (narastanie oporności na leki przeciwdrobnoustrojowe, w efekcie coraz wyższy odsetek szczepów wielolekoopornych, jako czynników etiologicznych zakażeń) występuje w środowisku szpitalnym, szczególnie na Oddziałach Intensywnej Terapii.

Obecnie, jednymi z najczęstszych czynników etiologicznych zakażeń związanych z opieką medyczną są pałeczki Gram- ujemne charakteryzujące się wielolekoopornością.

Szczepy te, to drobnoustroje coraz powszechniej występujące w środowisku, szczególnie szpitalnym, głównie poprzez swą umiejętność przetrwania w środowisku nieożywionym, a coraz częstsze występowanie oporności na powszechnie stosowane antybiotyki spowodowało, że obecnie stanowią one jeden z ważniejszych problemów epidemiologicznych na świecie, także w Polsce. Szczepy te należą do tzw. drobnoustrojów alarmowych. Coraz częściej są to szczepy zjadliwe, wywołujące ciężkie zakażenia związane z opieką medyczną o różnych postaciach klinicznych, w których terapia jest bardzo ograniczona. Poszukuje się zatem, coraz to nowych opcji terapeutycznych, ze względu na nieskuteczność kliniczną powszechnie stosowanych antybiotyków. Jednym z takich leków jest kolistyna. Jest to polimyksyna B wykorzystywana już od lat 40-tych XX wieku, która ze względu na dużą toksyczność przez szereg lat nie była stosowana, a obecnie ma zastosowanie w leczeniu zakażeń o ciężkim przebiegu, wywołanych bakteriami wielolekoopornymi u chorych Oddziałów Intensywnej Terapii, jako „leki ostatniej szansy”. Skuteczność kliniczna tego leku, przy uwzględnieniu występowania jego działań niepożądanych, ciągle jest dyskutowana i prowadzone są ciągle badania na temat optymalnego dawkowania i zakresu zastosowania.

Tym problemom (ocenie zastosowania kolistyny w leczeniu ciężkich zakażeń bakteriami Gram ujemnymi) jest poświęcona oceniana praca, a więc sam wybór tematu jest bardzo aktualny i mający duże wartości praktyczne.

Przedstawiona praca ma układ typowy (wstęp, cel pracy, materiał i metoda, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenie i spis piśmiennictwa) dla rozpraw doktorskich, zawarta jest na 99 stronach maszynopisu, a w spisie literatury widnieje wręcz imponująca liczba, bo aż 275 pozycji piśmiennictwa z zakresu przedmiotu badań. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt zamieszczenia w spisie i cytowanie w tekście ponad 40-tu historycznych prac (lata 1947-1973), a także znaczących pozycji prac pochodzących z ostatnich pięciu lat, szczególnie autorów zagranicznych, ale też kilku polskich.

Z obowiązku recenzenta, stwierdzam, że Autor nie zamieścił spisu skrótów stosowanych w tekście, co zwykle jest praktykowane, co w konsekwencji utrudniało nieco pracę czytającemu.

Dodatkowo w tekście występują cytowane obok numeru nazwiska autorów prac. Zakradł się także błąd w numeracji w spisie piśmiennictwa, w pracach 229, jest 243 aż do 233, jest 247 (str. 96).

We **wstępie** (dane z piśmiennictwa) zawartym na 21 stronach maszynopisu, Doktorant zapoznaje czytającego, ze szczegółową charakterystyką leku, przedstawia rys historyczny jego odkrycia i zastosowania tego leku w przeszłości i aktualnie. Jak opisuje Autor pojawienie się „konkurencyjnej” grupy antybiotyków spowodowało wycofanie z użycia tego leku w latach 70-tych XX wieku, a jego powrót (początek XXI wieku) związany jest z wielolekoopornością bakterii, szczególnie wśród bakterii Gram ujemnych. Obecnie ten lek często nazywany lekiem „ostatniej szansy” jest coraz częściej stosowany. Dalsze podrozdziały to bardzo szczegółowe omówienie struktury chemicznej leku, oraz występowanie wieloetapowego mechanizmu działania na ścianę komórkową bakterii oraz na zahamowanie oddychania komórkowego. W podrozdziale 1.5. Autor z ogromną wnikliwością opisuje różne mechanizmy oporności związane ze zmianą struktury LPS, jako punktu uchwytu dla badanego antybiotyku u kilku wybranych gatunków bakterii. Jednym z ciekawszych wśród nich jest opisany mechanizm oporności występujący jedynie u szczepów *Acinetobacter baumannii*, jakim jest całkowita utrata zdolności do produkcji LPS, w wyniku, czego dochodzi do braku punktu uchwytu dla kolistyny. Dodatkowo jak pisze Autor, szereg bakterii Gram ujemnych posiada naturalną oporność na ten lek.

W kolejnych podrozdziałach omawia problem nefrotoksyczności oraz rozwiązania tego problemu- jego działania ubocznego poprzez modyfikację – sulfmetylację leku.

Podrozdział 1.6. to tekst omawiający zakres działania kolistyny, który można określić, jako praktyczny przewodnik terapeutyczny, a następny 1.7. omawia zagadnienia dotyczące farmakokinetyki, wartości granicznych i profilu działania bakteriobójczego leku.

Omawiany rozdział (wstęp) napisany jest bardzo szczegółowo, zawiera wiele informacji dotyczących samego leku i jego szczegółową charakterystykę. Autor nie uchronił się od kilku niezręczności stylistycznych, co w konsekwencji trochę utrudniało zrozumienie treści.

Założenia i cel pracy został wyjątkowo szczegółowo sformułowany i konsekwentnie realizowany w czasie prowadzonych badań. Autor w założeniu swej pracy chce uzupełnić wiedzę dotyczącą praktycznego zastosowania kolistyny (ocenie skuteczności) w leczeniu ciężkich zakażeń o etiologii bakteryjnej, pałeczkami Gram ujemnymi charakteryzującymi się

wielolekoopornością, u pacjentów hospitalizowanych na OIT. Doktorant stawia szereg, ciągle kontrowersyjnych pytań, (9) na które w trakcie swych badań stara się odpowiedzieć.

Rozdział „**Material i metody**”

Praca oparta jest na retrospektywnej analizie danych (historie chorób i dokumentacja elektroniczna 150 pacjentów), związanych z zastosowaniem kolistyny, metodą wlewu dożylnego lub dodatkowo inhalacji w leczeniu zakażeń bakteriami wielolekoopornymi wśród pacjentów leczonych w Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii USK we Wrocławiu w latach 2014-2019. Na wyróżnienie zasługuje autorski wzór formularza protokołu zastosowania kolistyny w leczeniu ciężkich zakażeń w OIT, oraz bardzo szczegółowa charakterystyka badanej grupy (tabela 2). Analizy statystyczne przeprowadzono za pomocą programu IBM SPSS Statistics 25.0 dla całej próby oraz czterech podgrup pacjentów w zależności od rodzaju terapii: monoterapii, terapii skojarzonej, terapii empirycznej i celowanej. Niestety liczebność w podgrupach jest bardzo zróżnicowana, co mogło utrudniać analizę prowadzonych badań.

Wyniki opracowano na 9 stronach tekstu, przedstawiono na 8 tabelach (brak spisu tabel). Całość wyników Autor podzielił na siedem części. Nie wykazał istotnych różnic między grupami w zakresie badanych zmiennych (wyleczenie kliniczne, eradykacja mikrobiologiczna, utrzymująca się kolonizacja, nawrót zakażenia i przeżycie chorego) przy porównaniu monoterapii i terapii skojarzonej (z innymi lekami przeciwbakteryjnymi), oraz sytuacji stosowania bądź pominięcia dawki nasycającej.

Następna analiza wykazała istotne różnice między grupami odnośnie eradykacji mikrobiologicznej w terapii empirycznej (2,7%) i celowanej (16,8%), a także odnośnie przeżycia chorych tej grupy. Odsetek zgonów leczonych terapią celowaną był niższy (31%) w porównaniu do grupy pacjentów poddanych terapii empirycznej (48%).

W analizie wpływu sposobu podania kolistyny na proces terapeutyczny w grupie osób z rozpoznaniem zapalenia płuc stwierdzono istotność statystyczną w zakresie wyleczenia klinicznego (droga dożylna - 37%, droga dożylna + w nebulizacji – 57,4%). W zakresie pozostałych zmiennych obie grupy nie różniły się między sobą w sposób istotny.

Pomimo braku znamienności statystycznej w częstości nawrotów zakażenia pacjentów, wykazano najwyższą częstość nawrotów, gdy stosowano kolistynę w terapii empirycznej, skojarzonej i pozbawionej dawki nasycającej.

Uzyskane wyniki badań odnośnie oceny wpływu terapii kolistyną na pogorszenie funkcji nerek wykazało, że stosowanie dawki skumulowanej tego leku wydaje się nie wpływać na wystąpienie uszkodzenia nerek związanego z terapią tym antybiotykiem.

Kolejny rozdział pracy „**Dyskusja**” zawarty na 22 stronach maszynopisu napisany jest bardzo dobrze, ten rozdział uważam za bardzo wartościowy. Autor wykazuje i podkreśla, że badana przez niego grupa chorych, jak i sposób stosowania i wykazana skuteczność kolistyny są zbieżne z danymi literaturowymi przedmiotu, co pozwala mu na porównanie wyników analiz, co czyni w pięciu kolejnych podrozdziałach. Po kolei omawia swoje wyniki badań dotyczące poszczególnych etapów swojej pracy, wnikliwie i krytycznie je analizując, porównując je z wynikami innych autorów zajmujących się tym problemem, przywołuje dobrze wyselekcjonowane piśmiennictwo. Sam Autor zaznacza, że stawiane wnioski należy traktować z dużą dozą ostrożności i nadal weryfikować poprzez prowadzenie dalszych badań.

Wnioski (w liczbie 10) wyciągnięte przez Pana lek. med. Stanisława Rojka są jasno sformułowane, prawdziwe i bezpośrednio wynikające z uzyskanych wyników, w pełni realizujące założony cel pracy. Dotyczą one ocenie przydatności stosowania (skuteczności) kolistyny w leczeniu, głównie ciężkich zakażeń płucnych (VAP i HAP) o etiologii *Acinetobacter baumannii* MDR, niezależnie czy było to leczenie w monoterapii czy w skojarzeniu, a także czy w leczeniu empirycznym czy celowanym. Dodatkowo Doktorant ustosunkowuje się do działań nefrotoksyczności kolistyny i stwierdza, że do pogorszenie funkcji nerek najczęściej dochodzi w pierwszym tygodniu terapii, a skumulowana dawka antybiotyku wydaje się nie mieć wpływu na wystąpienie uszkodzenia tego narządu.

Pracę oceniam, jako bardzo dobrą. Na szczególne wyróżnienie zasługuje ich aspekt praktyczny, mogący w wielu sytuacjach pomóc klinicyście w decyzji dotyczącej zastosowania kolistyny w leczeniu ciężkich zakażeń powodowanych przez wielooporne pałeczki Gram ujemne wśród pacjentów hospitalizowanych na Oddział Intensywnej Terapii.

W podsumowaniu stwierdzam, że te nieliczne niedociągnięcia nie zmniejszają wartości pracy i przedstawiona mi do oceny praca stanowi samodzielne rozwiązanie problemu naukowego, a jej zawartość wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną Doktoranta w danej dziedzinie naukowej.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.).

Zatem pozwalam sobie przedstawić Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, wniosek o dopuszczeniu Pana lek med. Stanisława Rojka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Małgorzata Bulanda
Prof. dr hab. med. Małgorzata Bulanda