



UNIVERZITA KARLOVA
Farmaceutická fakulta
v Hradci Králové

OPONENTSKÝ POSUDEK

disertační práce Mgr. Simony Dvořáčkové „Aspekty ovlivňující terapeutickou hodnotu antikoagulancií v České republice“

Charakterizace disertační práce

Předložená disertační práce z oblasti farmakoepidemiologie je zaměřena na posouzení vybraných aspektů používání léčiv ze skupiny antikoagulancií v našich podmínkách. Autorka se zaměřila na posouzení dvou z těchto aspektů – na vývoj spotřeby jednotlivých zástupců posuzované farmakoterapeutické skupiny a na analýzu spontánního hlášení nežádoucích účinků antikoagulancií v ČR. Obě šetření zahrnovala relativně široké časové rozpětí značně přesahující desetiletý interval. Při řešení problematiky byly použity oficiální dostupné databáze obsahující validní klinická data. K hodnocení získaných údajů byly použity jak deskriptivní, tak i další standardní statistické metody.

Zhodnocení disertační práce

Oblast vědecké tematiky, kterou se autorka ve své práci zabývala, plně odpovídá oboru. Cíle práce jsou v předložené disertační práci jasně deklarovány. Zaměření práce na analýzu vývoje spotřeby antikoagulancií dostupných na našem trhu a analýza spontánních hlášení podezření na nežádoucí účinky perorálních antikoagulancií během delšího časového období je cílem velmi hodnotným, což ostatně potvrdily i některé zjištěné skutečnosti, jako je kontinuální zvyšování jejich spotřeby v ČR – a to poměrně významným tempem. Disertační práce splňuje po formální stránce předepsané požadavky, výskyt formálních chyb či nedostatků je naprosto minimální.

V úvodu autorka popisuje současný stav poznání v dané oblasti a shrnuje základní teoretická východiska experimentálních prací. V této části přehledně shrnuje současné poznatky o využití antikoagulancií v klinické praxi, jejich spotřebě a popsanych nežádoucích účincích této skupiny léčiv. Zabývá se též aktuálními poznatky o důležité komponentě jejich podávání – adherenci pacientů k léčbě. Literární přehled je psán fundovaně a velice srozumitelně.

V praktické části jsou uvedeny metodické přístupy při analýze spotřeby antikoagulancií a metody zpracování dat o hlášených nežádoucích účincích. Dosažené výsledky praktické činnosti autorky vytýčené cíle odpovídajícím způsobem naplňují. Přesto, že nebylo možné z technických důvodů prodloužit sledovací interval až do současnosti, práce podává relativně aktuální přehled o sledovaných aspektech používání léčiv ze studované farmakoterapeutické skupiny. Dosažené výsledky jsou poměrně obsáhle diskutovány, nezvyklé rozdělení diskuse na tři části je možno hodnotit kladně, neboť vede k větší přehlednosti a pochopitelnosti diskutovaných skutečností. Výsledky předložené disertační práce přinášejí nové údaje, které mohou mít význam pro zpřesnění pravidel klinické aplikace antikoagulancií a vytvářejí dobrý základ pro potenciální navazující či rozšiřující studie, které by mohly vést k dalšímu prohloubení klinické aplikovatelnosti získaných výzkumných dat a k dalšímu rozvoji poznatků v této oblasti výzkumu.

O odpovídající úrovni vědecko-výzkumné práce uchazečky svědčí skutečnost, že autorka publikovala výsledky své práce ve formě dvou odborných sdělení v recenzovaných časopisech s impaktním faktorem mezi 2-3. Je dále autorkou či spoluautorkou dalších původních prací *in extenso* v recenzovaných časopisech a řady prezentací na zahraničních a domácích odborných konferencích.

Připomínky a dotazy oponenta:

1. V části zaměřené na analýzu hlášených nežádoucích účinků z databáze SÚKL by mohlo být přínosným opatřením ještě vyčlenit tromboembolické příhody zvlášť, neboť jde o spíše o selhání léčby než o NÚ. Je to sice v práci diskutováno, ale vyčlenění těchto příhod nebylo aplikováno.
2. V úvodu výsledkové kapitoly 4.2.4. by měla být zařazena tabulka s absolutními počty hlášení NÚ u jednotlivých léčiv, neboť v grafu 7 je obtížné tento údaj odečíst. Tato data je možné zjistit až v následujícím textu na str. 71.
3. Jaký je důvod vyřazení hlášení od držitelů rozhodnutí o registraci z celkového hodnocení nežádoucích účinků, jak je uvedeno na str. 64?
4. Na str. 65 je uvedeno, že parametr reporting rate (RR) byl autory studie vypočten a nazván. Jde tedy o originální parametr či byl již užit i jinými autory?
5. V práci jsou vysvětleny důvody chybění demografických údajů patientských souborů. Existují však jiné studie s obdobnou tematikou, ve kterých by byl naznačen vztah trendů ve spotřebě či výskytu NÚ antikoagulancií z hlediska věkových kategorií či pohlaví a které by se daly s určitou pravděpodobností aplikovat i na studie obsažené v disertační práci?
5. Dosažené výsledky by mohla doplnit i recentní příbuzná studie založená na datech z databáze EudraVigilance (Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2021;394:1477-1485).
6. Existují obecné informace o míře nadhodnocení míry adherence při šetření pomocí dotazníků a rozhovorů a při použití objektivnějších metod hodnocení adherence?
7. Velmi zásadním aspektem, který ovlivňuje používání nejen antikoagulancií, je stav a vývoj finančních úhrad za léčbu. Tuto skutečnost stručně diskutujete, ale neměli jste i ambici provést alespoň nejjednodušší farmakoekonomickou analýzu, která by mohla přispět k vysvětlení některých z pozorovaných trendů ve spotřebě?
8. Vyšší počet tromboembolických příhod u DOAC ve srovnání s warfarinem (tab. 8) by mohl svědčit o významně vyšší frekvenci poddávkování u DOAC. Nebylo by tedy na místě monitorovat jejich účinek podobně jako u warfarinu?

Závěr:

Na základě výše uvedených skutečností konstatuji, že předložená práce Mgr. Simony Dvořáčkové „Aspekty ovlivňující terapeutickou hodnotu antikoagulancií v České republice“ splňuje požadavky kladené na doktorskou disertační práci v daném oboru a dokumentuje schopnost autorky samostatně vědecky pracovat na odpovídající úrovni. Doporučuji proto uvedenou disertační práci k obhajobě, na jejímž základě by byl udělen uchazečce titul Ph.D.