

Posudek oponenta doktorské disertační práce

Název disertační práce: Možnosti využití farmakokinetických výpočtů při úpravě dávek a kontrole adherence u vybraných skupin pacientů.

(Pharmacokinetic calculations for dose adjustment and adherence monitoring in selected patient groups.)

Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta

Studijní program: doktorský - Farmakologie a toxikologie

Jméno studenta: PharmDr. Alena Pilková

Oponent: PharmDr. Kristina Pechandová, Ph.D.

Doktorka Pilková předložila disertační práci o rozsahu 54 stran vlastního textu, členěnou do šesti kapitol, doplněnou souhrnem v českém i anglickém jazyce, seznamem publikací autorky, čtyři z nich jsou in extenso uvedeny v příloze se vztahem k problematice, seznamem další své publikační činnosti a přehledem literatury.

Z příložených článků je autorka součástí řešitelského týmu, který publikoval originální práci „*A novel dosing approach for rituximab in glomerular diseases based on a population pharmacokinetic analysis.*“ ve významném impaktovaném časopise Q1 Biomed Pharmacother. Dva články („*Pharmacotherapy of carbamazepine-treated patient after bariatric surgery: a complex interplay between altered absorption and drug-drug interactions.*“ A „*Management of apixaban anticoagulation in a patient requiring therapeutic plasma exchange: a case report and a literature review.*“), kde je disertantka hlavním autorem, jsou publikovány v impaktovaných časopisech Q2 Eur J Hosp Pharm a Pharmazie.

Disertační práce přináší nové poznatky, zabývá se aktuálními, klinicky a odborně relevantními tématy. Výzkumy obsažené v této práci mohou pomoci ke zpřesnění a individualizaci dávkovacího režimu léčiv s variabilní farmakokinetikou, což může vést k optimalizaci farmakoterapie a zvýšení kvality péče o pacienty v rámci trendu personalizované medicíny. Změny farmakokinetiky po bariatrických výkonech jsou v současné době velmi aktuální a diskutované téma. S narůstajícími počty obézních pacientů bude těchto výkonů přibývat a budou mít zásadní vliv na farmakokinetiku léčiv, která tito často polymorbidní pacienti užívají. Obezita představuje nejrozšířenější civilizační onemocnění, jež vede k výskytu řady dalších závažných chorob (nejčastěji kardiovaskulární choroby, cévní mozkové příhody, infarkty myokardu, diabetes 2. typu, nádorová onemocnění, kloubní obtíže, poruchy spánku, deprese a chronická respirační onemocnění). Tyto komorbidity vedou u pacientů k polyfarmacii a tím k riziku výskytu řady nežádoucích účinků a lékových interakcí. Pro optimalizaci efektu a bezpečnosti těchto režimů bude tedy mimo jiné zásadní, jakým způsobem se farmakokinetika léčiv změní po bariatrickém výkonu. K tomuto důležitému tématu autorka svou prací přispívá.

Autorka také předkládá zajímavé originální výsledky uvádějící plazmatické hladiny nového antikoagulantia apixabanu po plazmaferéze, které nepotvrdily předpoklad prací jiných autorů o významném poklesu jeho hladiny.

Kolektiv doktorandky se dále věnoval analýze plazmatických hladin rituximabu u rizikových pacientů s glomerulopatiemi. Tato práce navrhla individualizovaný dávkovací interval

zohledňující typ glomerulopatie a tíži proteinurie. Tyto významné výsledky mají potenciál pro klinické využití.

V poslední práci se autorka zabývala zásadním tématem a to adherencí pacientů k léčbě. Data, která máme k dispozici naznačují, že adherence v případě antihypertenziv je velmi nízká a může být dále zkreslená pacienty s tzv. maskovanou non-adherencí. Tým autorky navrhl dvoustupňové hodnocení adherence s využitím farmakokinetických modelů k detekci těchto pacientů a k odhalení pacientů neoprávněně zařazených mezi non-adherentní. Tedy těch, kteří mají variabilní kinetiku léčiv danou jejich fyziologickými parametry, habitem pacienta, alterovaným metabolismem nebo eliminací, špatným odběrem vzorků nebo nevhodnou dávkou.

Témata jsou zpracována přehledně a s využitím moderních metod, srovnatelných s technikami a analýzami používanými na předních pracovištích. Z dosažených výsledků jsou vyvozeny přiměřené závěry. Stanovené cíle byly naplněny. Uvedené práce jsou velmi kvalitní. Tomu odpovídá i fakt, že výsledky výzkumů byly přijaty k publikaci ve významných impaktovaných periodikách.

K obsahu práce a k prezentovaným výsledkům v příslušné kapitole mám jen tyto připomínky či otázky:

1. V práci se objevuje několik drobných formálních a pravopisných chyb. Dále bych očekávala, že ve výsledkové části budou uvedeny i výsledky z originální práce „*Management of apixaban anticoagulation in a patient requiring therapeutic plasma exchange: a case report and a literature review.*“ Výsledky jsou však dostatečně rozebrány v následující diskusi.
2. Prosím, aby autorka okomentovala, proč v případě práce „*Pharmacotherapy of carbamazepine-treated patient after bariatric surgery: a complex interplay between altered absorption and drug-drug interactions*“ byla u pacientky pro zvýšenou sedaci snížena právě dávka kvetiapinu, který měl významně nízké a neúčinné hladiny (1 měsíc po výkonu při poklesu hladin karbamazepinu) a naopak nebyl snížený trazodon, který v té době dosahoval téměř toxických hladin (959 ng/ml) a mohl se podílet na výše zmíněné sedaci majoritně? Dále jak si autorka vysvětluje neadekvátní zvýšení hladin trazodonu versus ostatní léčiva (zejm. kvetiapin) při poklesu hladin karbamazepinu? Jakou roli v různé míře nárůstu hladin kvetiapinu vs. trazodonu mohla hrát zmiňovaná omezená možnost kontroly adherence pacientky po propuštění? Jak autorka hodnotí výsledný efekt venlafaxinu v kontextu změny poměru venlafaxinu/O-desmethylvenlafaxin v případě přítomnosti metabolického induktoru? Jak lze tento poměr v klinické praxi využít a správně interpretovat?
3. Prosím, aby se disertantka vyjádřila k možné aplikaci publikovaných výsledků v rutinní klinické praxi.

Závěrem konstatuji, že práce splnila svůj cíl a požadavky standardně kladené na disertační práce. Obsahuje řadu významných výsledků a je ji možno použít jako podklad pro udělení titulu Ph.D.

Ve Strakoncích, 18.11. 2024

PharmDr. Kristína Pechánková, Ph.D.

Pracoviště klinické farmacie, vedoucí farmaceut

Nemocnice Strakonice, a.s.