



UNIVERZITA KARLOVA
Farmaceutická fakulta
v Hradci Králové

V Hradci Králové dne 30. září 2024

Č. j. UKLFP/602764/2023-18

Oddělení vědy a výzkumu,
Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Plzni
alej Svobody 74
323 00 Plzeň

**Věc: Posudek habilitační práce PharmDr. Jitky Pokladníkové, Ph.D. s názvem:
„Safety of dietary supplements use/Bezpečnost doplňků stravy“**

Habilitační práce PharmDr. J. Pokladníkové, Ph.D. byla vypracována na katedře Sociální a klinické farmacie Farmaceutické fakulty v Hradci Králové UK. Habilitantka ve své práci vyhodnotila 4 oblasti, z nichž obsah tří se jeví z hlediska využitelnosti doplňků stravy (DS) jako velice podnětné a to bezprostřední reakce alergického typu u dospělých a dětí využitím dat z VigiBase, rizika spojená s DS u pacientů v předoperačním období, kvalita informací, které se vyskytují na internetu u nejprodávanějších DS v České republice. Čtvrtou oblastí byla bezpečnost potravinářských přídatných látek v nejprodávanějších doplňcích stravy v ČR.

Práce je napsána v anglickém jazyce formou komentovaného souboru publikací, který je prezentován na 131 stranách a zahrnuje výsledky publikací autorky z let 2006–2023 uvedených ve WoS. Autorka publikovala celkem 31 publikací s IF vyšším než 1,00, které náležejí do kvartilů Q1–Q3 (jen ve dvou případech je IF nižší než 1,00 a dvě práce přitom spadají do Q4). Pro potřeby této habilitační práce však přikládá selektovaných pouze 29 publikací, které jsou celkem 215× citovány (198× bez autocitací) s $h=9$. Z uvedeného počtu 29 publikací zaujímá autorka první místo na 18 publikacích, čímž nesporně naplňuje požadavek na odbornou způsobilost pro zahájení habilitačního řízení. V sociálně-zdravotních vědách, jako je téma této práce, je často velmi obtížné definovat práce experimentální, tak jak je to jednoznačné v přírodních vědách, tyto práce však pokládám za srovnatelné k pracím experimentálním.

Autorka se pohybuje v oblasti sociální a klinické farmacie (obě stránky tohoto zaměření je obtížné od sebe v tomto případě oddělit, protože se určitou mírou prolínají). Zpracovanou problematiku i zvolený postup analýz považuji za zcela soudobé, plně na současné úrovni poznání v uvedených oborech (tím však nediskutuji kvalitu údajů, ze kterých autorka vycházela, nemohla je ovlivnit, ale využila všechny možnosti k jejich serióznímu zpracování). Práce tudíž adekvátně zapadá do moderní tendence projevující se dlouhodobě v rámci určité pracovní skupiny v týmu katedry sociální a klinické farmacie, tak jak je mi známo. Komentář přináší shrnující informace o tématu v publikacích a také poznámku k obsahu primárních zdrojů (databází). Na zpracování práce je vidět významná snaha autorky získat maximum informací ze zdrojů, z nichž čerpala a z kontextuálního přehledu deklarovat nejdůležitější fakta na téma doplňků stravy (a aditivních látek). Musím ocenit, že práce není formálním narativem, ale zároveň konstatovat jistou škodu, že nebyla napsána v českém

jazyce, i když chápu důvody, které k tomu autorku vedly. Česká odborná nomenklatura v oblasti fytofarmak, doplňků stravy a potravin se do jisté míry liší od nomenklatury anglické a z toho plyne povinnost hledat vždy obsahovou stránku, protože jazykové ekvivalenty jsou někdy obtížně sjednotitelné. Např. výraz „dietary supplements“ nerozlišuje doplněk stravy (definitivní komerční produkt) a potravní doplněk (surovinu, ze které je doplněk stravy vyroben). Česká terminologie je poněkud složitá, ale jsem přesvědčena, že jednoznačnější, a pokud není mluvčí zcela znalostně ponořen do tohoto fenoménu – doplňku stravy – mohou někdy nastat bizarní situace.

Práce je po formální stránce zpracována na velmi dobré úrovni, je napsána s minimem překlepů, nicméně se v ní vyskytují některé problematické záležitosti, které pokládám za povinnost uvést.

V úvodu habilitační práce rozebírá autorka stav na trhu s doplňky stravy. S uvedenými dedukcemi je nutné souhlasit, protože společnost západní Evropy a také společnost českou zaujal už řadu let fenomén samoléčby, pochopitelný a do velké míry akceptovatelný a snad i protěžovaný. Povinnost starat se o své zdraví je primárně záležitostí každého člověka (či zákonného zástupce v případě nezletilých), až v druhé řadě spočívá na zdravotnických zařízeních, resp. odpovídající terapeutické (nebo preventivní) péči. Celá situace v této oblasti je komplikována několika faktory jako např. neujasněností Evropské komise (EK) v racionální definici a možnostech použití DS, kdy část produktů je evropským právem harmonizována a část je v kompetenci členských států. Dalšími faktory je omezená informovanost lékařského terénu o rozdílech v možnostech použití a limitech fytofarmak, tradičních léčivých rostlinných přípravků a DS a dále představou uživatele, že DS mohou nahradit plnohodnotně léčivý přípravek nebo zcela nerozlišování těchto kategorií. Celou naši praxi v oblasti péče o pacienta procházejí dvě linie, které jsou pro chápání doplňků stravy a fytofarmak kardinální: zákon č. 456/2023 Sb., kterým se mění zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů, a zákon č. 174/2021 Sb., kterým se mění zákon č. 110/1997 Sb., o potravinách a tabákových výrobcích a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů, a další související zákony, které habilitantka ve své práci uvádí. DS je v tomto aspektu zvláštní druh potravin a podle uvedeného zákona je nutno s ním také adekvátně zacházet. Jeho legislativa daná dalšími vyhláškami je poměrně složitá, v některých případech se v ní lze jen obtížně orientovat a ke všemu přistupuje ještě určitá dialektičnost rozhodovacích orgánů. Navzdory tomuto, autorka hlavní kategorie produktů s obsahem rostlin jasně definuje (DS, nové potraviny, rostlinné léčivé přípravky včetně těch tradičních) podle platné legislativy, což text činí poněkud méně čtivým, ale důvody pro zařazení těchto definic chápu a čtenářům, kterým rozdíl mezi jednotlivými kategoriemi nejsou zcela jasné, mohou výrazně pomoci v chápání problematiky. Dále autorka popisuje rozdíly v jejich uvádění na trh (notifikace vs. registrace), kdy vybrané rozdíly mezi léčivými a DS jsou poměrně přehledně sumarizovány v Tabulce 1. Je velmi prospěšné, že se autorka věnuje i problematice hraničních produktů včetně problémů ohledně absence jasných pravidel kategorizace konkrétních produktů nebo prevalence používání DS v ČR a dalších zemích světa včetně hlavních prediktorů používání doplňků stravy.

Habilitantka v tomto úvodu popisuje složitost situace s upřímnou snahou definovat jednoznačně body, od kterých se praxe používání DS odvíjí. Do jisté míry se jí to povedlo, ale samotný proces je natolik složitý a rozsáhlý, že prostor pro to vymezený v úvodu nemůže poskytnout dostatečnou platformu.

V kapitole týkající se bezpečnosti DS autorka různé typy nežádoucích efektů a interakcí, které se nejčastěji objevují při používání DS s obsahem vybraných rostlin, minerálů a vitaminů. Zde musím však poznamenat, že jsou možné i interakce farmaceutické – inkompatibility jednotlivých látek v produktu, které mohou vést rozkladu nebo snížení biologické dostupnosti jednotlivých komponent. Jedná se o zásadní věc, ale zdá se, že uživatelská praxe to nepokládá za významný problém, a já musím konstatovat, že to není zcela v pořádku. Dále se autorka věnuje typu interakcí, se kterými se lze setkat a s hlavními mechanismy jejich vzniku. Zde je zmíněn i evropský legislativní rámec a národní instituce

(SZPI), která je zodpovědná za kontrolu DS, a její výstupy (informaci veřejnosti). V rámci bezpečnosti je sledována „nutrivigilance“, kterou autorka definuje, uvádí určité limity práce s tímto pojmem v literatuře, doporučení národních institucí konzumentům DS pro snížení rizika výskytu nežádoucích účinků. Následně je porovnáván počet hlášených nežádoucích efektů v různých zemích EU nebo v USA.

Jako konkrétní případy, kdy nežádoucí interakce mohou negativně ovlivnit zdraví pacientů, uvádí autorka jejich použití v předoperační době a rozvádí jejich prevalenci, konkrétní pozorovatelné jevy a doporučení pro jejich minimalizaci.

Dále se autorka poměrně široce zabývá problematikou bezpečnosti aditiv používaných v DS. Po seznámení s hlavními informacemi (definice a význam aditiv, jejich legislativní rámec), uvádí příklady látek, které byly znovu posuzovány a jejich status pro použití do potravin či doplňků stravy se změnil nebo lze tuto změnu očekávat.

Dalším aspektem bezpečnosti používání DS uvádí autorka problematiku nedostatečné kvality a šíře informací dostupných pro DS, které jsou prodávány prostřednictvím internetových obchodů, přičemž pro ČR je množství dat omezené a i když objemy prodaných DS jsou významné.

Osobně neznám globální databázi WHO (VigiBase) s jejími zprávami bezpečnosti případů (ICSR), není běžně dostupná, při hodnocení doplňků stravy se orientuji na jiné databáze (např. NatMed), a proto se nemohu vyjádřit ke zhodnocení nálezů bezprostředních reakcí alergického typu u dospělých a dětí a také proto, že neznám způsob zpracování a vyhodnocení údajů poskytovaných společností VigiBase. Je otázkou, co VigiBase vlastně definuje: zda farmakovigilanci LP rostlinného původu, anebo nutrivigilanci DS s obsahem léčivých rostlin. Obávám se, že údaje v této databázi jsou poněkud atypické, protože polovinu z nich tvoří zprávy z Německa, Austrálie a Thajska, což jsou regiony velmi rozdílné z hlediska etnik. Vývoj alergických reakcí na různé podněty, legislativní pojetí doplňků stravy, fytofarmak atd. se mohou značně lišit v požadavcích, tudíž se tyto komodity mohou značně lišit také v kvalitě, nicméně tyto limity autorka zmiňovala již v úvodní části. Překvapující je nález výskytu alergických reakcí po použití přípravků z *Ginkgo biloba*; extrakty z listů této rostliny musí být minimálně v EU a USA zbaveny derivátů fenolových kyselin, které by mohly případnou alergickou reakci navodit. Zároveň byly v rámci alergických reakcí u dospělých i dětí vyloučeny projevy postihující gastrointestinální trakt, což je z určitého pohledu pochopitelné z technických důvodů pro třídění dat, nicméně je takto vyřazena skupina dat týkající se některých alergických reakcí způsobených právě rostlinami používaných jako potravina či DS. Příkladem může být kustovnice cizí s významným alergenním potenciálem, přičemž hlavní projevy jsou soustředěny v rámci trávicího ústrojí, ale byl popsán i anafylaktický šok (Uasuf et al., *Biomolecules*. 2020, 10(5):689).

Naopak výsledky používání DS před operací v ČR překvapující nejsou a pokládám za velmi dobré, že byly tyto případy sledovány. Pacienti většinou tuto skutečnost lékaři nesdělují, a to buď z obavy nebo z přesvědčení, že DS nemohou zásadně ovlivnit jejich farmakoterapii, resp. chirurgický zákrok a lékaři se zároveň o tuto záležitost mnohdy aktivně nezajímají, protože často pokládají DS za bezcenné. Opak je však pravdou, jejich dlouhodobá aplikace může někdy přinést v rámci anestézie i po ní zdravotní komplikace.

Ohledně zaměření na posuzování vlivu aditivních látek není pochyb, že při hlubším studiu použití těchto látek by se objevily zajímavé souvislosti možná i určitého alarmujícího charakteru, k takovému studiu by však musely být využity principy metaanalýzy, což by bylo pro autorku naprosto nerealizovatelné.

Za velmi podnětnou pokládám část práce, v níž autorka vyhodnocuje kvalitu informací stovky nejprodávanějších DS v roce 2014 v ČR. Pokládám to za reprezentativní profil situace; o podrobnostech důvodnosti se zde nelze zmiňovat, protože by překračovaly rámec mého posudku. Výsledky, ke kterým dospěla jsou poněkud příznivější, než je moje osobní zkušenost, nicméně je pochopitelné, že webové stránky mohou uvádět poněkud zavádějící informace, a to ze dvou důvodů: za prvé proto, že firmy, které je provozují, mají zájem na maximálním upoutání spotřebitele s výrazným komerčním efektem a také proto, že přes všechnu dobrou snahu nemají často dostatečně erudované odborníky, kteří by

komplexně přípravek posoudili a vhodně formulovali klinické aspekty použití. Podle mých zkušeností je takové posouzení schopen provést pouze farmaceut, který má komplexní znalosti nejen o přírodních látkách, ale také o jejich interakcích s podanými léčivy, a navíc je schopen uplatnit svoje technologické znalosti při formulaci konečných produktů.

V kapitole Shrnutí autorka uvádí, že „rostlinné produkty nejsou „bezpečné“ tak, jak je řada spotřebitelů po celém světě vnímá.“ Toto tvrzení je obtížně akceptovatelné, muselo by být doloženo seriózní studií, vycházející z názorů uživatelů. Moje zkušenosti jsou odlišné.

Celkově hodnotím předloženou práci pozitivně. V posledních letech je podle mých informací tato práce jediná, která řeší problematiku použití doplňků stravy způsobem, jak to autorka udělala a ráda bych věřila, že předložená práce bude startem pro další studie v oblasti využití nutraceutik v klinické praxi a bylo by velmi dobré, kdyby vyvolala vyšší míru spolupráce odborné veřejnosti, kterých se tato problematika týká.

Výše uvedená zjištění a jejich rozbor vedou k vyvození závěru, že uchazečka splňuje požadavky, že je výraznou odbornou osobností s vykazatelným přínosem pro rozvoj oboru a perspektivou další vědecké a pedagogické práce. Podle příslušných zvyklostí a rámcových kritérií pro habilitační řízení a řízení ke jmenování profesorem na Lékařské fakultě Univerzity Karlovy schváleného vědeckou radou a ve smyslu zákona č. 111/1998 Sb., jmenovitě paragrafu 72, Řádu habilitačního řízení a řízení ke jmenování profesorem Univerzity Karlovy, doporučuji přijmout práci uchazečky PharmDr. J. Pokladníkové, Ph.D. k obhajobě a dalšímu postupu.

PharmDr. Anna Hošťálková, Ph.D.

Podpis