

**Posudek na disertační práci Mgr Jana Duricová k obhájení titulu PhD –
*Terapeutické monitorování léčiv v klinické praxi a výzkumu.***

Byla mi předložena práce zabývající se projevy genetického polymorfizmu na metabolismus beta-blokátoru metoprololu. Především byla prováděna fenotypizace pacientů léčených metoprololem za různých podmínek, např. po první a opakované dávce. K tomu bylo použito metabolického poměru (MR) metoprololu a jeho metabolitu alfa-hydroxymetoprololu. Z kvantitativního podílu koncentrací v krvi byla odvozena vlastnost průměrného či rychlého/pomalého metabolizátora metoprololu. V dalším byla u menšího počtu probandů porovnána metabolická charakteristika získaná jednak genotypizací alel pro enzym CYP2D6 (enzym je zodpovědný za metabolickou přeměnu metoprololu) a zároveň fenotypizací sledováním rychlosti přeměny mateřské látky na metabolit. V závěru je popsána kasuistika interakce metoprololu s propafenonem u pacientky, kde se soutěž těchto farmak o aktivitu enzymu CYP2D6 projevila srdečním selháváním.

Za tím účelem byla alikována HPLC metoda stanovení metoprololu v séru a ke genotypizaci metoda PCR.

Výsledky jsou předloženy formou separátních výtisků prací či textů prací přijatých do tisku s potvrzením editora. Dvě práce byly zveřejněny v časopise Česká a Slovenská Farmacie, jedna v časopise Bratislavské Lékařské Listy, kasuistika pak v časopise Canadian Family Physician, impakt faktor 1,4. Současný stav problematiky byl shrnut v přehledovém článku v časopise Česká a Slovenská farmacie.

Řešena byla problematika, která je v klinické farmakologii a farmacii naléhavá a recentní, tj. individualizace farmakologické léčby.

Použité analytické a detekční metody představují standard v řešení problematiky. Zpracování získaných dat je na obvyklé úrovni s použitím vhodných statistických metod. Kvalita zpracování byla při tomto způsobu prezentace dále ověřena několika oponenty v časopisech. Je třeba ocenit, že texty jsou publikovány v angličtině, což zhodnocuje zveřejnění většiny výsledků jen v českých a slovenských časopisech. Kasuistiku chybně vedené léčby ilustrující praktickou aplikaci řešeného problému se podařilo uplatnit k publikaci v kanadském časopise s impakt faktorem 1,4.

Jako méně zdařilé shledávám finální zpracování předloženého souboru publikací. Postrádám ve výsledkové části alespoň stručnou extrakci dat odpovídajících deklarovanému tématu v nadpisu s odpovídající reflexí v diskusi. V úvodu i v diskusi jsou reprodukovány vždy jen závěry jednotlivých publikací, které byly strukturované k jinému účelu. Ve výsledkové části je oponent odkázán jen na předložené separátky. V tomto smyslu zůstává kvalita předloženého textu za předloženými publikacemi.

Přes tyto výhrady konstatuji, že soubor předložených výsledků dokladuje zdatnost kandidátky k samostatné vědecké práci, k formulování vědecké otázky, k zvládnutí metodického řešení na odpovídající úrovni a k vhodné interpretaci výsledků, v daném případě také s přímým dopadem do klinické praxe. Jsou tedy naplněny podmínky doporučit disertační práci k obhajobě a doporučit udělení titulu PhD.

30.11.2011

Doc MUDr Otto Mayer, CSc
přednosta Odd.klinické farmakologie FN v Plzni