

OPONENTSKÝ POSUDEK

na dizertační práci **MUDr. Olgy Matouškové** (1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze)
**„Vliv genetické predispozice jedince na farmakokinetiku a farmakodynamiku
vybraných opioidů“**

Dizertační práce autorky se opírá o výsledky šesti publikací otištěných v pěti zahraničních časopisech s Impact Factorem a jednom českém recenzovaném časopisu. MUDr. Matoušková je první autorkou u třech publikací, z toho dvě s Impact Factorem. Dále je MUDr. Matoušková spoluautorkou 4 publikací, z toho dvě s Impact Factorem, které nejsou zahrnuty v dizertační práci. Sumární IF publikovaných prací autorky je 10,5.

Předkládaná práce má adekvátní formu i obsah (70 stran vlastního textu, 44 stran výsledkové části obsahující 6 původních prací in extenso a více než 50 citací k danému tématu ze světové odborné literatury). Práce je psána v češtině a je zpracovaná a řazena běžně používaným způsobem psaní vědeckého díla, tj. v kapitolách: Úvod, Cíl práce, Metodika, Výsledky, Diskuse, Závěr a Literatura.

Autorka si zvolila významné téma z oblasti farmakogenetiky s cílem odhalit predikční parametry a význam genetických predispozic na účinnost a bezpečnost vybraných opioidů. Dizertační práce se soustřeďuje na studium vlivu polymorfismu CYP2D6 a MDR1 na farmakokinetiku a farmakodynamiku tramadolu u zdravých dobrovolníků. Tato část popisuje i možnost využití pupilometrického měření k fenotypizaci výše zmíněných polymorfismů. Sekundárním cílem je zhodnocení vlivu genetických predispozic na analgetickou účinnost a výskyt nežádoucích účinků piritramidu u pacientů s akutní pooperační bolestí.

V první části „Úvod“ autorka na cca. 12 stranách podává přehled o studovaných látkách (tramadol, piritramid), metodách, a o genetickém polymorfismu, který je v této práci hlavním předmětem zájmu. Toto rozdělení je logické a autorka se soustředí na přesný a úplný popis zejména jejího výzkumu s použitím aktuálních literárních citací. Této části by mohl být vytknut nedostatečný úvod do problematiky a vysvětlení, např. proč si autorka vybrala zvolené opioidy. Dále zde postrádám kritický rozbor metod, které se k hodnocení farmakodynamického účinku používají a zdůvodnění, proč byla vybrána právě pupilometrie. Dále by v této části mohlo být i stručně popsáno, u kterých léčiv obecně vede genetický polymorfismus ke klinicky významným změnám v účinnosti či bezpečnosti, i když jsem si vědom, že podrobný literární přehled by byl nad rámec této práce.

Cíle práce jsou stanoveny poměrně jasně, i když mi zde chybí klinický přesah první části práce, tj. vliv genetického polymorfismu na bezpečnost a účinnost tramadolu.

Část „Výsledky“ shrnuje publikované výsledky v ucelené formě. V této části bych měl připomínky k prezentovaným tabulkám, tyto by měly být popsány tak, aby byly alespoň do omezené míry samovysvětlující, tj. pro čtenáře pochopitelné i bez podrobného studia metod. Do

dvou prospektivních prací studujících vliv genetického polymorfismu na farmakokinetické a farmakodynamické parametry tramadolu bylo celkem zařazeno 90 zdravých dobrovolníků. Do klinických studií věnujících se opioidní analgezií a vlivu genetické predispozice na farmakoterapeutický efekt a výskyt nežádoucích účinků u pacientů s akutní pooperační bolestí bylo zahrnuto celkem 161 pacientů. Rozsáhlý soubor zařazených zdravých dobrovolníků i pacientů umožnil získání kvalitních a zajímavých výsledků, které naznačují vliv polymorfismu CYP2D6 a MDR1 na farmakokinetiku a farmakodynamiku tramadolu i vliv těchto polymorfismů na míru zornicové reakce. Podobně dizertační práce naznačuje vliv genetických predispozic na analgetický efekt a výskyt nežádoucích účinků u pacientů s akutní pooperační bolestí léčených piritramidem. Tyto výsledky jsou precizně a široce popsány na 25 stránkách předkládané práce.

Diskuse na 4 stránkách popisuje získané výsledky, avšak jejich kritické zhodnocení v porovnání s pracemi jiných autorů je omezeno. Autorka se soustředí především na vlastní výsledky, které jsou v souladu s výsledky již pozorovanými a chybí mi zde vyzdvihnutí přínosu jejích publikací. Vzhledem k tomu, že tyto publikace byly otištěny vesměs v časopisech se solidním Impact factorem, je nepochybné, že tyto výsledky jsou do jisté míry unikátní. Relativně velké množství kvalitních publikací dává samo o sobě záruku, že prezentované výsledky jsou kvalitní a zapadají do kontextu poznání ve zkoumané oblasti a že si autorka osvojila metody vědecké práce.

V poslední části, „Závěr“, autorka prezentuje nejdůležitější závěry, které byly v jednotlivých pracích publikovány. V této části bych očekával především jasné odpovědi na hypotézy, které si autorka na začátku měla stanovit. Závěry by měly být stručné a jasné tak, aby bylo zřejmé, co je největším přínosem této práce.

Připomínky:

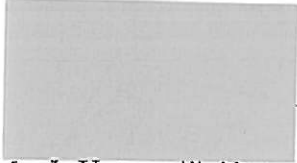
1. V autoreferátu chybí přehled dalších aktivit autorky, tj. aktivní účasti na konferencích, zahraničních stážích a dalších významných skutečnostech souvisejících s postgraduálním studiem, které autorka během svého studia bezpochyby absolvovala či se jich zúčastnila.
2. V kapitole „Metodika“ chybí základní popis použitých statistických metod pro jednotlivé části experimentálního výzkumu. Autorka odkazuje na jednotlivé publikované práce, nicméně se domnívám, že alespoň stručné představení statistických metod zde mělo být prezentováno, neboť cílem PhD studia je především osvojení si způsobů vědecké práce.
3. Kapitola „Cíle práce“ by dle mého názoru měla být obsažnější a lépe uvést konkrétní experimentální otázky. Tyto otázky by měly být spíše formulovány jako „hypotézy“, což lépe charakterizuje vlastní proces vědecké práce.
4. Kapitola „Závěr“ by měla jasně a stručně shrnout pozorované výsledky a vyzdvihnout jejich význam.

Otázky:

1. U jakých léčiv se uplatňuje genetický polymorfismus cytochromu P450 do takové míry, že to má vliv na jejich klinickou aplikaci?
2. Koncentrace tramadolu a ODT jsou ve výsledkové části práce podrobně popsány ve formě pravotočivého i levotočivého izomeru. Při interpretaci výsledků však chybí detailnější popis vlivu polymorfismu CYP2D6 a MDR1 na farmakokinetiku těchto izomerů. Byla prokázána závislost farmakokinetiky izomerů na přítomnosti polymorfizmů CYP2D6 a MDR1?
3. Autorka v dizertační práci nalézá vztah mezi některými výsledky pupilometrického vyšetření a fenotypem CYP2D6. Vidí autorka reálnou možnost použít pupilometrii v podmínkách běžné praxe pro monitorování léčby analgetiky nebo pro zjišťování metabolických fenotypů a které z výsledků, které jste publikovala, mohou mít reálný dopad na léčbu pacientů?
4. Domníváte se, že opioidy, které podléhají metabolické konverzi, mají horší poměr přínosů a rizik v klinické praxi a měly by být nahrazeny opioidy, které této konverzi nepodléhají?

Závěr:

MUDr. Olga Matoušková ve své dizertační práci prokázala vynikající odborné znalosti a schopnost kvalitní práce ve vědecko-výzkumné oblasti. Dizertační práce má vysokou věcnou i formální úroveň s jen malým množstvím překlepů. Autorka publikovala během svého studia 7 práce v zahraničních časopisech s IF (2 x jako první autor) a není pochyb o tom, že si autorka velmi dobře osvojila způsoby vědecké práce. Originální publikace v renomovaných časopisech splňují požadavky pro úspěšné ukončení doktorského studijního programu. **Doporučuji proto, aby dizertační práce MUDr. Olgy Matouškové byla po její veřejné obhajobě a zodpovězení otázek oponentů přijata jako doklad úspěšného doktorského studia v oboru Farmakologie a toxikologie a aby byl autorce podle příslušného paragrafu platného Vysokoškolského zákona udělen titul Ph.D.**


MUDr. Martin Votava, Ph.D.

Praze dne 27. října 2011