

Univerzita Karlova v Praze
Přírodovědecká fakulta
Katedra antropologie a genetiky člověka

Hodnocení diplomové práce studenta

Testování embryotoxicity psychofarmak metodou CHEST.
Testing of embryotoxicity of psychotropic drugs using CHEST method.

Bc. Ondřej Pavlovič
školitel: doc. MUDr. Miroslav Peterka, DSc.

Předložená diplomová práce se zabývá hodnocením embryotoxicity psychofarmak (fluoxetinu a olanzapinu) pomocí metody CHEST.

V úvodní části je na základě informací z literatury popsána historie teratologie, principy, ze kterých vychází, a příčiny vzniku vývojových vad. Vymezuje rovněž podmínky vzniku vrozených vývojových vad, jejich charakteristiku (velké, malé, variace, funkční vady) a kritickou a senzitivní periodu. Dále se zmiňuje o historii testování embryotoxicity a alternativních přístupech, zahrnujících tkáňové kultury a jiné organismy než savce. V neposlední řadě jsou popsány mechanismy, jakými léky mohou ovlivnit vývoj plodu. Správně upozorňuje na to, že významným faktorem je farmakokinetika a mechanismus působení léků, jejich farmakokinetika a farmakodynamika.

V další části práce se zabývá klasifikací psychofarmak. Vychází z klasifikace podle Heinze Edgara Lehmana. V přehledu uvádí mechanismus působení, užití v terapii a příklady jednotlivých léků. U některých skupin i jejich embryotoxicitu. Aktuální registrované léky lze dohledat v databázi SUKL. U anxiolytik odkazuje na benzodiazepiny, ale nejčastěji užívaný alprazolam v přehledu chybí. Jinak na to, že se nejedná o studenta medicíny nebo farmakologie, jde o souhrný a obsáhlý přehled. U antidepresiv je popsán i konkrétní mechanismus účinku, tj. působení ne jednotlivé receptory.

Autor se zmiňuje se o typech studií, které umožňují získání informací o potenciální embryotoxicitě (studie na zvířatech včetně některých alternativních metod, kazuistiky). Při určování embryotoxicity jsou ale významné také epidemiologické studie, a to prospektivní, retrospektivní a metaanalýzy, které vycházející buď z hlášení (bylo zmíněno v práci), tak ze sledování těhotenství žen exponovaných lékům, které během těhotenství kontaktovaly lékaře. Některé z těchto prací ale zmiňuje v literatuře (Chambers et al, Malm et al, McKenna et al). Při rozdělení léků z hlediska případné embryotoxicity vychází z klasifikace FDA. Ačkoli je tento typ klasifikace v České republice lékaři běžně užíván, neodpovídá doporučení SUKL. V České republice bychom měli

vycházet z doporučení Evropské lékové agentury (EMA) pro užití léků v těhotenství, které přesněji vystihuje znalosti, které o léku máme, a tím i umožňuje přesnější zhodnocení možného rizika pro plod. (Viz Merlob P, Stahl B. 2002. Classification of drugs for teratogenic risk: an anachronic way of counseling. *Teratology* 66 (2): 61-2).

V práci také uvádí starší tabulku dle Boučka a Pidrmana z roku 2005, která již přesně neodpovídá současným poznatkům. Paroxetin je v současnosti dle FDA řazen do kategorie X, fluoxetin a sertralin do skupiny C.

Autor dále popisuje zvolenou metodu testování embryotoxicity na zárodku kuřete (CHEST - Chick embryotoxicity screening test). Popis svědčí o tom, že byl vypracován na základě praktické zkušenosti s metodou a že se autor účastnil pokusů a naučil se prakticky experimentální práci - otevírání a zavírání vajec, odečítání a hodnocení výsledků. Výsledky testování jsou zpracovány v přehledných grafech spolu se zhodnocením embryotoxicity obou léků. V práci jsou zmíněny i problémy s interpretací pokusů na zvířeti pro určení rizika expozice během těhotenství, které mohou být způsobeny jiným metabolismem pokusného zvířete a člověka.

Při určení embryotoxicity je správně uvedeno, že dávky vychází z exponenciální řady ředění léku, ale výchozí dávka a řadění je uvedeno až u diskuse a množství látky na vejce, je uvedena jen jednou, a to u jedné z tabulek. Vhodnější pro pochopení postupu by bylo uvedené hodnoty zmínit již při popisu metody. Při určování bezpečnosti léku je vhodnější vyšší odstup embryotoxické dávky od dávky terapeutické, než jen o jeden řád. V případě kombinace negativních faktorů, více léků, genetického podkladu, jiného onemocnění, nedostatku vitamínů atd, by v malém počtu případů mohlo dojít k projevům embryotoxicity již při terapeutických dávkách. Hodnoty v populačních studiích jsou v takovém případě na hranici statistické významnosti, případně do 1% malformovaných jedinců. To se ve velkých studiích (kolem 1000 jedinců) ukazuje např. u fluoxetinu jako reálné, a proto byl přeřazen do skupiny C.

Z předložené práce je zřejmo, že autor prokázal znalost studované problematiky a výsledky práce vycházejí z kontextu studované problematiky.

Aktuálnost zvoleného tématu.

Autor si zvolil aktuální téma. Počty těhotných žen, léčených během těhotenství psychofarmaky jsou vysoké, v USA se odhaduje, že dosahují až 20%. V ČR se počet žen trpících psychickými problémy v těhotenství odhaduje na 10%. Ne všechny sice užívají léky po celé těhotenství, ale i tak je počet dětí, které jsou exponovány buď psychotropním lékům nebo neléčenému onemocněním kolem 10 tisíc ročně. Psychotropní léky patří k nevíce se rozvíjejícímu segmentu farmacie. Informace o jejich vlivu na průběh těhotenství jsou, hlavně u nových preparátů, omezené. Každá informace je tedy pro hodnocení rizika významná.

Závěr:

Celkově hodnotím diplomovou práci jako velmi dobře zpracovanou co se týká experimentální práce a shrnutí výsledků pokusů. Práce vychází z poměrně vysokého počtu článků, na jejich výběru měla určitě vliv dostupnost časopisů, která je jiná pro studenty přírodních věd a medicíny. V textu se vyskytují drobné chyby v pravopisu (předklepy) a v interpunkci.

V Praze 28.8.2014

MUDr. Eva Maňáková, PhD.

oponent