

„Faktory Ovlivňující distribuci a eliminaci léčiv a jejich využití v personalizované terapii.“

Doktorand kladl za cíl studium faktorů ovlivňujících distribuci a eliminaci léčiv a možností využití těchto faktorů k individualizaci dávkování. Ve své práci se doktorand zabýval konkrétně odhadem clearance a následně dávkování renálně vylučovaných léčiv podle funkčního stavu ledvin, vlivem lékových interakcí na distribuci a eliminaci léčiva. Jako modelová léčiva pro studium těchto vztahů vybral Vankomycin, amikacin, fenobarbital především jako látky s úzkým terapeutickým indexem, a perindopril, kde sledoval vztah mezi clearance perindoprilátu a funkčním stavem ledvin z důvodu posouzení „compliance“ pacientů k antihypertenzní medikaci. Disertační práce je složena z výše uvedených tematických okruhů byla zaměřena na odhad distribučního objemu a následně dávkování vybraných léčiv (vankomycin, amikacin, fenobarbital) pomocí deskriptorů velikosti těla a odhad clearance a následně dávkování vybraných léčiv a shrnuje vlastní originální publikace z těchto oblastí.

Objem disertační práce je celkem 56 listů včetně seznam příloh v formátu A4 a shrnuje vlastní originální publikace v šesti přílohách. Podle seznamu literatur doktorand prokázal že provedl dostatečnou teoretickou přípravu k své práci. Řádkování je sice nejednotné, ale z formálního hlediska nesnižuje kvalitu práce. Doktorand se měl zabývat celkem čtyřem retrospektivními analýzami dat a následně tvořit modely k určení individuální dávky pro danou populaci a ve dvou případech i prospektivní studie.

V samostatné práci s názvem „Creatinine clearance estimations for vancomycin maintenance dose adjustments“, bohužel význam výsledku zmenšuje fakt, že nebyli zařazeni i pacienti s renální insuficiencí, u kterých je potřeba vysoce individualizovaná terapie u nefrotoxických léků, jakým je vankomycin, kde vzorec CKD-EPI je aplikovatelný. Dalším omezením tohoto výsledku je retrospektivita, znemožňující dopad jednotlivců

Přesto, že autor uvádí použití software MWPHAR k fitování simulační koncentraci, není ani jednou poukázána simulační křivka ani v publikovaném článku, ani jako obrázková příloha v předkládané disertační práci. Navíc je vůbec program MWPHARM++ v době vzniku disertační práce validovanou verzí pro kontinuální podávání vankomycinu?. Takže, doktorand by měl vysvětlit, jak přestavoval softwarem asistovanou simulaci při modelování.

Nomogramy byly použity když koncentrace v rámci TDM nesledovaly, nyní proč zpět k nomogramu místo použití skutečných měřených hodnot koncentrace k individualizaci léčby v průběhu dávkování?

Autor také zabýval podobně s jednou denně dávkováním režimu amikacinu, bohužel opět retrospektivně a s tvorbou nomogramu, s tvrzením že target „peak“ se dosáhne na základě jisté dávky spočítané podle tělesných povrchu, přitom nedefinoval co je to vlastně target peak a kolik je, pro koho u kritický nemocných dospělých. Na tvořeném nomogramu přitom je použit „trough 0-5 mg“ bohužel ne „peak“ pro na koncentraci závislého antibiotika

Je trochu opomenut že TDM není jen po zahájení dávky, ale existuje také tzv. ATDM/active TDM), kde na základě informace o pacientovi lze docela přesně dávkovat iniciální amikacin. Proč je nutné nejméně 3 dny léčby amikacinem, než monitoruje zvláště u starších pacientů? Platí stejná otázka i pro vankomycin.

Tím, že se doktorand zabýval širokou škálou problematik, není jednoznačná kvalita ve všech případech aby výstupy byly použity v klinické praxi. Hlavně u vankomycinu se zabýval modelováním kontinuální infúze a zajistit adekvátní dávkování na základě tzv. deskriptorů těla, ovšem u tohoto postupu nedefinoval jaká má být adekvátní koncentrace během kontinuální infúze. V souboru nebyly ani dostatečně prozkoumány konkomitačně podávané potenciálně nefrotoxická léčiva a tak použití nomogram mohlo vest k přehlížením nebezpečné interakce z hlediska toxicity. To platí i u souborů s amikacinem. U fenobarbitálu již dlouhá léta byly úspěšně podávány fixované dávky na kilogram váhy a tento lék je hlavně vyloučen jaterními funkcemi a zkoumat vliv vazoaktivních látek na jeho clearance při podávání asfyktickým novorozencům je nejspíše nerelevantní. Překvapivý je ovšem tvrzení že ani nebyl vliv fenytoinu jakož známý induktor. Přesto doktorand dosáhl výsledků tím že potvrdil fakt že u prozkoumaných léčiv není významný vliv vůči PK fenobarbitálu a tím také dokázal samostatné vědecké práce včetně designu studie, který publikoval. Nicméně je třeba také vysvětlit následující diskrepance: „FK parametry fenobarbitálu a kumulativními dávkami (na dávce závislá analýza) současně podávaných léčiv (noradrenalin, dopamin, dobutamin, furosemid, fenytoin, midazolam, sufentanyl, tramadol) neukázala žádnou interakci“ na jedné straně a „Na dávce nezávislá analýza – porovnání mediánů FK parametrů fenobarbitálu ve skupině s a bez daného konkomitantně podávaného léčiva ukázala signifikantní pokles CL fenobarbitálu u pacientů léčených dopaminem ve srovnání s pacienty, kteří dopamin neužívali (P = 0,0246).“ na druhé straně

U perindoprilu je zajímavé, že doktorand dělal tolik práce jen, aby zjistil non-compliance u hospitalizovaných pacientů, ale ani hypoteticky nebo na základě dotazníku nebo jiných objektivních vyšetření, nevysvětlil, proč je tolik pacientů non-compliantních zrovna u tohoto léčiva. třeba léková forma, nežádoucí účinek, zapomenutí kvůli snížené kognitivní funkce u některých, existující polyfarmacie atd. Jako zcela originální a nadějný pro další klinické aplikaci však považují výsledek práce doktoranda, který potvrdil mimo jiné že clearance perindoprilátu byla lépe predikována cystatinem C než kreatininem. V seznamu zkratk doktorand zcela redukoval význam TDM pouze na monitorování hladin léčiv, což není v souladu s moderní pojetí TDM a měl by napravit při veřejné obhajobě.

Na závěr doktorand formálně splnil sepsáním disertační práce a počtem publikovaných vlastní práci jako první autor či co-autor s úctyhodným celkem 14 v recenzovaných i impaktovaných časopisech a 9 aktivních účastí na odborných konferencích. Ze souboru práce PharmDr. Martina Šimy lze jednoznačně usoudit o jeho schopnost samostatné tvůrčí práce dosahující z hlediska publikační činnosti vysokých úrovní se 14 citací (s vyloučením autocitací) dle Web of Science ke dni předložení disertační práce V případě validity některých ze získaných poznatků pro klinickou praxi dokonce význam jeho práce může být mimořádný. Přesto je několik neobjasněných spekulativních obsahů, včetně použití nomogramu, který nebyl prospektivně zkoumaný při reálné klinické praxi, po vysvětlení určitých limitací a veřejně

obhajobě doporučuji PharmDr. Martinu Šímovi za jeho práce s názvem „Faktory Ovlivňující distribuci a eliminace léčiv a jejich využití v personalizované terapii“ udělit vědecký titul Ph.D

V Praze dne 6.10.2017MUDr. Hundie Tesfaye Ph.D.

Otázky oponenta

1. Na základě výstupu výsledků Vášich analýz

a) Doporučujete BSA k dávkování amikacinu ?

b) Doporučujete TDM k odhalení non-compliance rutině ?

2. Jaká je podle Vás optimální hladina vankomycinu při použití režimu kontinuální infuzi u kritický nemocných?

3. Myslíte si že metoda použitá k stanovení hladin vankomycinu může ovlivnit „target“ a zároveň interpretace např. při FPIA versus HPLC?