



Vážený pan  
**Prof. MUDr. Ondřej Slanař, Ph.D.**  
Předseda OR Farmakologie a toxikologie 1. LF UK  
Kateřinská 32, 121 08, Praha 2

**Oponentský posudek na disertační práci PharmDr. Martina šímy, s názvem „Faktory ovlivňující distribuci a eliminaci léčiv a jejich využití v personalizované farmakoterapii“**

Doktorand předkládá k oponentnímu řízení svoji disertační práci s názvem „Faktory ovlivňující distribuci a eliminaci léčiv a jejich využití v personalizované farmakoterapii“. Disertační práce je koncipována jako komentovaný soubor publikovaných článků autora, což je dle mého názoru vyhovující způsob. Autor navíc práce dostatečně komentuje vhodným způsobem a závěrem shrnuje nové poznatky. Oceňuji i dostatečný teoretický úvod ke každé ze sledovaných látek. Práce obsahuje jen minimum nejasností, formulačních nebo jazykových chyb nebo překlepů.

Autor práce si klade hlavní 3 cíle, a sice 1) Porovnat predikční validitu jednotlivých deskriptorů velikosti těla pro odhad distribučního objemu a následnou optimalizaci dávkování vybraných léčiv, 2) Porovnat predikční validitu jednotlivých výpočtů glomerulární filtrace pro odhad clearance a následnou optimalizaci dávkování vybraných léčiv a 3) Posoudit vliv lékových interakcí na distribuci a eliminaci fenobarbitalu.

Při řešení autor používal zavedené odpovídající metody (MW pharm) a sadu běžných statistických metod v rámci softwaru GraphPad.

Práce přináší některé nové poznatky a potvrzuje závěry jiných prací stran vhodnosti používat cystatin C jako prediktor GFR, ohledně velikosti nárazové dávky vankomycinu při kontinuálním podání, vlivu hmotnosti, věku, kreatininu a komedikace na farmakokinetické parametry fenobarbitalu i pohled na compliance pacientů užívajících perindopril.

Masarykova univerzita, Lékařská fakulta

Kamenice 753/5, 625 00 Brno, Česká republika  
T: +420 549 49 2910, E: info@med.muni.cz, www.med.muni.cz  
Bankovní spojení: KB Brno-město, ČÚ: 85636621/0100, IČ: 00216224, DIČ: CZ00216224  
V odpovědi prosím uvádějte naše číslo jednací.



### **Připomínky:**

Část výsledky mohla být pro přehlednost rozdělena analogicky k přílohám.

Grafy D-F na obr. 1 v příloze 5 pokládám za nevhodný- odlehle hodnoty vysokých dávek furosemidu u 2 pacientů významně zkreslí proložení korelace.

### **Dotazy:**

- 1) Čím si vysvětlujete absenci vlivu furosemidu na farmakokinetiku fenobarbitalu?
- 2) Co bylo důvodem stanovení hypotézy, že clearance perindoprilu bude lépe predikovat cystatin C, zatímco hypotéza 2 byla, že clearance vankomycinu a amikacinu bude nejlépe predikována eGFR stanovené na základě CKD-EPI výpočtem ze sérové hladiny kreatininu?
- 3) Jaké jsou obecné důvody pro změnu dávkovacího intervalu a nikoli změnu dávky při dávkování aminoglykosidů (gentamicin, amikacin)? (nomogram pro podávání vankomycinu je koncipován jako závislost dávky na ClCr, zatímco u amikacinu jako závislost dávkovacího intervalu na ClCr při fixní dávce amikacinu)
- 4) Při sledování compliance u pacientů užívajících perindopril jste zjistil, že pokles TK není v korelaci s mírou compliance pacientů. Zohlednil jste nějakým způsobem komedikaci pacientů? Resp. jaký je poměr komedikace jednotlivých skupin?
- 5) Může být hladina perindoprilátu a potažmo rozdělení pacientů do skupin compliantní, non-compliantní ovlivněno polymorfismy karboxyesterázy?


### **Hodnocení publikační aktivity doktoranda:**

Doktorand dokládá publikační aktivitu zahrnující 14 in extenso prací, u nichž je autorem nebo spoluautorem, se souhrnným IF 13,8, přičemž v recenzním řízení je další práce v časopise s IF 1,6. Dále je doktorand autorem nebo spoluautorem řady abstrakt a přednášek a WOS uvádí 14 citací jeho prací, což považuji v čase chystané obhajoby

disertační práce za velmi solidní. Samotná publikační aktivita je důkazem, že doktorand si osvojil principy vědecké práce a získávání a práce s vědeckými daty i publikování výsledků. Práce jistě prošly náročným oponentním řízením redakcemi příslušných časopisů a jejich vědecký přínos a hodnota je tedy prokázána.

*Předloženou disertační práci považuji, co se týká požadavků standardně kladených na disertační práce, za velmi dobrou a práci doporučuji k obhajobě. Dr. Šíma prokázal schopnost samostatné tvůrčí vědecké činnosti. Na základě úspěšné obhajoby doporučuji udělení akademického titulu doktor ve zkratce Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.*

V Brně dne 22. 9. 2017

  
doc. PhDr. Jan Jurica, Ph.D.  
Farmakologický ústav LF, Biochemický ústav PřF  
Masarykova univerzita

Kamenice 5  
625 00, Brno  
[jurica@med.muni.cz](mailto:jurica@med.muni.cz)  
tel. 549 494 531