

Oponentský posudok
habilitačnej práce MUDr. Ivany Kacířovej, PhD.
„Terapeutické monitorování antiepileptik jako součást personalizované farmakoterapie
v těhotenství“

Formálna časť

Predložená habilitačná práca je spracovaná formou súboru 10 *in extenso* publikácií (z toho je 9-krát prvou autorkou MUDr. Kacířová, PhD.). Súbor prác je doplnený komentárom, ktorý vysvetľuje koncepciu personalizovanej farmakoterapie antiepileptikami u gravidných žien. Komentár je napísaný v rozsahu 80 strán a je doplnený 25 tabuľkami a 16 grafmi. Autorka vo svojom komentári citovala 150 literárnych zdrojov. Využila prevažne zahraničné časopisecké pramene, citovala tiež domácich autorov a vlastné práce. Takmer štvrtina citovaných zdrojov pochádza z obdobia ostatných päť rokov. Komentár je napísaný prehľadne a zrozumiteľne, jeho štruktúra umožňuje čitateľovi ľahko sa orientovať v texte.

Obsahová časť

Aktuálnosť zvolenej témy

Téma habilitačnej práce predstavuje vysoko aktuálny problém klinickej medicíny s ohľadom na závažnosť rizika liečby antiepileptikami u gravidných žien. Pri rozhodovaní o terapii treba brať do úvahy na jednej strane riziko teratogénneho a fetotoxického pôsobenia antiepileptík a na druhej strane riziko, ktoré predstavuje samotné ochorenie. V priebehu gravidity je preto nevyhnutné pokračovať v liečbe tohto ochorenia. K zvýšeniu bezpečnosti farmakoterapie epilepsie u gravidných pacientiek významne prispieva terapeutické monitorovanie hladín liečiv (TDM). TDM predstavuje špecifickú metódu klinickej farmakológie, ktorá je založená na predpoklade korelácie klinického účinku so sérovou koncentráciou liečiva.

Ciele práce

Ciele habilitačnej práce MUDr. Kacířovej, PhD. sú jasne definované a primerané zvolenej téme. Autorka sa zamerala na analýzu dlhodobých trendov v používaní antiepileptík u gravidných pacientiek v moravsko-sliezskom regióne Českej republiky v období rokov

1991–2016. Z hľadiska TDM sa orientovala na niektoré antiepileptiká (lamotrigín, kyselina valproová, karbamazepín), pričom hodnotila ich transplacentárny prienik na základe analýzy materských a pupočníkových koncentrácií. Skúmala tiež vplyv enzým-indukujúcich antiepileptík a dopady antiepileptickej liečby na pôrodnú dĺžku a hmotnosť novorodenca.

Zvolené metódy spracovania

Pri hodnotení používania antiepileptík autorka aplikovala metódy výskumu využitia liečiv. Pri TDM uplatnila pokročilé metódy klinickej farmakokinetiky. Na stanovenie sérových koncentrácií liečiv využila príslušné metódy analytickej chémie (chromatografické a imunochemické). Výsledky spracovala pomocou adekvátnych štatistických metód (korelačná analýza a lineárna regresia).

Výsledky práce

Predložená práca prináša viaceré originálne výsledky, z ktorých možno považovať za najvýznamnejšie nasledovné zistenia:

- a) V období rokov 1991-2006 nastal posun v používaní antiepileptík od polyterapie k monoterapii a postupne sa čoraz viac uplatňovali antiepileptiká druhej a tretej generácie.
- b) V období rokov 2007-2016 došlo k poklesu používania kyseliny valproovej ako antiepileptika s najvyšším teratogénnym rizikom.
- c) Autorka potvrdila nepriamu závislosť medzi materskou aj pupočníkovou koncentráciou kyseliny valproovej vo vzťahu k pôrodnej dĺžke a hmotnosti novorodenca.
- d) Pridanie kyseliny valproovej do liečby bolo spojené so zvýšením koncentrácie aktívneho metabolitu karbamazepín-10,11-epoxidu v pupočníkovom sére.

Vedecký prínos práce

Habilitačná práca MUDr. Kacírovej prináša nové originálne zistenia v oblasti TDM, ktoré majú zásadný význam pre personalizáciu farmakoterapie u gravidných pacientiek s epilepsiou. Postupy TDM umožňujú podať takejto pacientke liek v správnej dávke a v správnom čase. Originálne postupy autorky prispievajú k exaktnosti a umožňujú kvantitatívny opis transplacentárneho prieniku liečiv. Z hľadiska používania antiepileptík počas gravidity autorka odhalila trendy, ktoré dosiaľ neboli opísané v Českej republike. Zistenia MUDr. Kacírovej, PhD. zároveň otvárajú priestor pre ďalší výskum zameraný na

individualizáciu liečby antiepileptikami s ohľadom na účinnosť a bezpečnosť u gravidných žien. Hodnotu tohto výskumu dokumentujú početné publikácie v renomovaných vedeckých časopisoch.

Otázky

K predloženej práci by som chcel položiť nasledovné otázky:

1. Do akej miery má význam TDM v prípade nových antiepileptík, keďže je k dispozícii menej údajov o korelácii medzi ich sérovou koncentráciou a terapeutickými/nežiaducimi účinkami? Ktoré z novších antiepileptík má najviac údajov z tohto aspektu?
2. Podávanie kyseliny valproovej gravidným pacientkám je spojené s vyšším rizikom závažných kongenitálnych malformácií v porovnaní s inými antiepileptikami. Autorka zistila pokles v používaní kyseliny valproovej v období rokov 2007-2016. Bolo by možné toto antiepileptikum úplne nahradiť novšími liečivami v terapii epilepsie u gravidných žien?
3. Autorka uvádza, že vzorky pre TDM by sa mali odoberať pred užitím ďalšej dávky liečiva a v niektorých prípadoch odporúča odoberať aj druhú vzorku v čase očakávanej maximálnej sérovej koncentrácie. Na základe akých údajov sa dá určiť čas maximálnej sérovej koncentrácie?

Záver

Predložená habilitačná práca spĺňa všetky požiadavky kladené na tento druh práce. Prezentuje ucelené vedecké dielo zamerané na klinicky veľmi aktuálny problém personalizovanej farmakoterapie epilepsie v gravidite s využitím TDM. Habilitačná práca ako aj rozsiahla publikačná činnosť autorky dokumentujú vysokú úroveň prezentovaného výskumu. Didaktické spracovanie sprievodného komentára dokladuje pedagogické zručnosti autorky. Z uvedených dôvodov odporúčam po úspešnej obhajobe pred Vedeckou Radou Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave

udelit'

MUDr. Ivane Kacířovej, PhD. vedecko-pedagogický titul „docent“ v študijnom odbore 7.1.26 Klinická farmakológia.


Prof. MUDr. Martin Wawruch, PhD.

Bratislava 24.2.2017