

# *Oponentský posudek habilitační práce*

## Identifikační údaje a rozbor práce

### **Jméno autora , název pracoviště , název práce :**

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústav farmakologie 3.LF UK

Nové trendy v léčbě bolesti

### **Rozsah práce a dokumentace:**

Celkový rozsah vlastní práce je 75 stran , z toho je seznam použité literatury 16 stran. Od strany 75 jsou zařazeny v práci přílohy – autorské články pod čísly 1-9. Články jsou vytvořené více autory, jedná se ve většině případů o zkušené experty v uvedené problematice ( Kršiak, Doležal, Málek , Pavelka, Votava,.. ), kteří jsou známí svou bohatou publikační aktivitou zejména v oblasti farmakologie, anesteziologie , intenzivní medicíny a revmatologie , což je v pracích zřejmé v pojetí hlavní problematiky. V seznamu literatury je uvedeno 146 prací, z nichž je 21 od českých autorů, 8 titulů , kde je autor habilitační práce prvním autorem. Práce , které jsou uvedené pod přílohou 1- 9 se věnují analgetické farmakoterapii u akutní a chronické bolesti, jsou popisovány a zkoumány i méně obvyklé indikace a lékové interakce. Autor se v svých textech zabývá i problematikou analgetického působení farmak , která nejsou primárně zařazena ve skupině analgetik.

### **Zpracování tématu s ohledem na dosavadní stav dané problematiky:**

Autor dlouhodobě publikuje práce z oblasti algeziologie a vzhledem ke svému odbornému zaměření, se zabývá zejména farmakoterapií bolestivých stavů . Ve své práci vychází ze správných fyziologických a etiopatogenetických principů i nové definice bolesti z letošního roku stanovené dle světové algeziologické organizace (IASP). V **první kapitole** se autor věnuje specifickému tématu – expresi mRNA pro COX -1/2 v míše po stimulaci u potkanů se zajímavým závěrem a hodnocením experimentu . Ve **druhé kapitole** autor rozebírá základní principy farmakologické léčby bolesti , komentuje doporučenou metodologii dle pravidel WHO a vysvětluje základní pojmy používané v souvislosti s farmakoterapií bolesti. Ve **třetí kapitole** autor rozvádí problematiku fixních lékových kombinací, které se stávají v posledních letech velmi atraktivním tématem vzhledem k novým kombinovaným analgetikům na trhu . Autor hodnotí výhody i nevýhody kombinované léčby a uvádí základní principy, které má tento druh terapie splňovat. Ilustrativní je i schéma klasifikace analgetických kombinací . Ve vlastních komentářích a experimentálních pracích se zabývá dlouhodobě známým guaifenezinem v kombinaci s třemi různými NSA z hlediska inhibice COX , srovnává a sleduje jejich analgetickou účinnost. V dalším experimentu posuzuje analgetickou účinnost beta-cyklodextrinu v kombinaci s meloxicamem i zde se zajímavými závěry v oblasti analgezie. Terapeutický efekt je rozveden u aktuálně velmi sledovaných kanabinoidů , kde autor provedl dva pilotní experimenty a srovnal je s literárními údaji. Dle výsledků je možné předpokládat synergii

mezi NSA a agonisty kanabinoidních receptorů, nicméně je zajímavá i poznámka o vlivu kombinace na chování experimentálních zvířat, možný cenný výstup pro další vývoj této kombinace léků v humaní medicíně. **Čtvrtá kapitola** je věnována preemptivní analgezií, tématu velmi diskutovanému mezi anesteziology pro lákavou možnost možné potenciace efektu anestezie. Ani v zahraniční literatuře nejsou dosud výsledky o efektu jednotlivých preparátů jednoznačné. Ve vlastní práci k preemptivní analgezií si autor vybral experiment s levitiracetamem, který patří do skupiny antikonvulziv využívaných v adjuvantní léčbě neuropatické bolesti. V práci ukázal na zajímavý preemptivní analgetický efekt preparátu, byť jako analgetikum je jeho efekt minimální. V **páté kapitole** se autor věnuje netradičním aplikačním cestám a vybral si z nich známou intranazální aplikační cestu a velmi omezeně používanou aplikaci intrakonjunktivální. Komentuje indikace i historický vývoj těchto aplikací včetně farmakologických výhod i s odkazy na recentní literární zdroje. V práci věnované tomuto tématu se autor zaměřuje na remifentanyl, který zkoumá ve své experimentální práci v uvedených aplikačních cestách. Toto využití remifentanylu může mít význam v emergentní medicíně a u krátkodobých anestezií. Ve druhé práci zkoumá autor vliv oxytocinu v různých aplikacích na pokusných zvířatech – králíkovi a makakovi. Potvrdil jeho málo využívaný zklidňující a sedativní účinek, který může být přínosem u bolestivých stavů. V **šesté kapitole** autor výstižně komentuje všeobecně uznávané pravidlo komplexního přístupu v léčbě bolesti, samozřejmě poukazuje na aplikaci těchto zásad v oblasti farmakoterapie. Jako typický příklad chronické bolesti si vybral bolest dolních zad. Dle mnoha literárních zdrojů poukazuje na účinnost některých analgetik z oblasti opioidů i neopioidních analgetik, ukazuje na sporný efekt samostatného podání antidepressiv a antikonvulziv, což je známá skutečnost při jejich používání u bolesti akutní, u chronických bolestí však patří obě skupiny mezi zásadní adjuvantní farmaka. Pozitivně lze hodnotit odstavec, který pojednává o novém preparátu – tanezumabu – monoklonální IgG protilátce proti NGF, která je nyní zkoumána i v ČR a představuje velký příslib v možném novém farmakoterapeutickém přístupu k léčbě bolesti. Vlastní práce k tématu kapitoly se týká bolesti zad. Toto téma autor zpracovával s odborníky z Revmatologického ústavu v Praze. V této studii byli zkoumáni pacienti s akutní formou LBP, kterým byl podáván preparát s tropokolagenem. Kvalita studie je však z hlediska celkového „designu“ nepříliš vysoká a nutno ocenit názor autora, který spolupracoval na studii, výstupy studie zhodnotil sám značně kriticky. V **závěru** autor komentuje témata uvedená v předchozích kapitolách a poukazuje na novinky ve farmakoterapii a nová pojetí v používání analgetik. Literární prameny použité jednotlivým tématům jsou kvalitní a nechybí ani recentní literární zdroje. Dobrá úroveň prací je dána i spoluprací autora s mnoha kvalitními a renomovanými odborníky ve zpracované problematice.

**Použité metody a postupy** jsou v souladu se zavedenou metodologií, jsou dobře pochopitelné a jasně vysvětlené v textu.

**Kvalita docílených výsledků, měření a pozorování** je na vysoké úrovni a přináší i nová poznání a potřeby ve svých hodnoceních, které mohou být inspirací pro klinickou praxi v léčbě bolesti v oblasti farmakoterapie. Takový přínos je možné zaznamenat v práci, která se věnuje cyklooxygenázám, guaifenezinu v kombinované léčbě s NSA i NSA s kanabinoidy. Kanabinoidy jsou právě na mezinárodní úrovni velmi diskutované v indikacích pro léčbu neztížitelné bolesti a tak se jedná o velmi aktuální téma. Cenný výsledek lze zaznamenat i u práce s levitiracetamem, kde je zaznamenán relevantní výsledek při jeho efektu u modelu preemptivní analgezie. V práci s remifentanilem je nutné ocenit jeho možný přínos pro analgezií v emergentních případech při netradičním ale snadném podání. Výstupy experimentu jsou dobře zpracované i s pozitivním analgetickým efektem. Práce

s Oxytocinem je zajímavá díky použitému druhu experimentálních zvířat i výstupu práce – prokázanému sedativnímu efektu, který se dá využít v humánní medicíně.

**Statistické zpracování výsledků a jejich grafická a tabelární prezentace.** Ke zpracování výsledků jsou použité ve všech pracích jasné a standardní statistické postupy. Použitá grafická a tabelární zobrazení údajů jsou srozumitelná a kvalitně graficky zpracovaná.

**Vyjádření k originalitě habilitační práce na základě podkladů:** Dle závěru vyhodnocení originality habilitační práce z 15.3.2021 od předsedy habilitační komise – prof.MUDr. Ondřeje Slanaře, PhD : Habilitační práce nevykazuje významnou podobnost se zdroji sledovanými systémem TURNITIS a jde tedy o originální práci.

#### **Diskuze a závěr:**

Prezentovaná habilitační práce vychází z kvalitních literárních zdrojů a prezentované publikace obsahují z velké míry cenné informace o farmakoterapii a nových přístupech v léčbě bolesti. Práce sleduje i nové trendy v léčbě bolesti, ve třetí kapitole problematiku kombinovaných analgetik, která se na trhu objevují stále častěji a nabízejí výhodnější analgetické působení, než monoterapie. Autor se věnuje i velmi diskutovaným tématům, jako je preemptivní analgezie její působení při použití méně běžného preparátu, novým aplikačním cestám pro podání léků, což může mít význam pro zavedení nových postupů do praxe. Výsledky prací i jejich závěrečné hodnocení autorem odpovídá současným názorům na léčbu bolesti i novým trendům ve farmakoterapii bolesti. Některé výsledky - například práce s oxytocinem, nabízejí i inspiraci k využití preparátů v nové indikaci. Na závěr je nutné u autora ocenit i literární zpracování textu a přehledné a logické uspořádání celé habilitační práce.

#### **Stanovisko vycházející z předchozího rozboru a celkové hodnocení práce:**

- Práce přináší nové vědecké poznatky

#### **Hodnocení s ohledem na doporučení k udělení vědeckopedagogického titulu docent:**

- Doporučuji práci přijmout v předložené formě a na jejím základě doporučuji udělit titul docent pro obor: lékařská farmakologie

Podpis oponenta:

V Praze : 19.4.2021

Doc.MUDr.Jiří Kozák,Ph.D.

