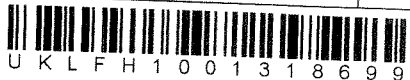


Univerzita Karlova	1268t
Přijato: 15.08.2019 v 06:21:14	Odbyl
Č.j.: UKLFHK/241446/2019	Zprac
Č.dop.:	
Listů: 4 Příloh: 2	
Druh: písemné	



U K L F H 1 0 0 1 3 1 8 6 9 9

Oponentský posudek dizertační práce p. MUDr. Jan Tomš

Význam konkomitující fibromyalgie u revmatoidní artritidy a systémového lupus erythematodes

Lékařská fakulta Hradec Králové

Univerzita Karlova

Předmětem dizertační práce je prezentace vlastního klinického výzkumu přítomnosti fibromyalgie (FM) u vybraných autoimunitních systémových nemocí pojiva. Práce vychází z dlouholeté výzkumné činnosti doktora Tomše v této oblasti.

Práce respektuje pro formální stránce zvyklou strukturu založenou na teoretickém úvodu, vlastních výsledcích, diskuzi a závěrech. Vlastní práce čítá 135 stran. Autor uvádí k vlastnímu textu práce 165 citací uvedených dle abecedního pořadí. Text dizertační práce je přehledný a je dokumentován 26 grafy a obrázky a dvěma rozsáhlými soubory tabulek (40+21). Tabulky, které autor označuje římskými číslicemi, obsahují tabelárně uspořádaná vstupní data.

V úvodu autor podává rozbor současného stavu studované problematiky, shrnuje recentní poznatky o epidemiologii, patogenezi, mechanismech centrální bolesti a senzitivizace, o klinickém obrazu a typech FM. Věnuje pozornost diagnóze, klasifikačním kritériím i předběžným diagnostickým kritériím choroby. Věnuje pozornost diferenciatní diagnostice choroby, překryvným syndromům a příbuzným jednotkám jako je například myofasciální bolestivý syndrom, které jsou zřejmě součástí jednoho spektra centrálních bolestivých syndromů. Doktor Tomš rovněž věnuje pozornost vztahu FM k revmatoidní artritidě, systémovému lupusu a dalším systémovým chorobám pojiva. Uvádí i možnosti hodnocení bolesti, bolestivých bodů a psychických dysfunkcí. Uvádí rovněž Fibromyalgia Impact Questionnaire speciálně vyvinutý pro nemocné s FM a další dotazníky na kvalitu života a hodnocení léčebné odpovědi. V poslední části úvodu se věnuje možnostem léčby FM.

Autor dizertační práce dále definuje jasně cíle svého výzkumu, jehož pracovní hypotéza vychází z předpokladu, že fibromyalgie se vyskytuje u systémových chorob pojiva často a může ovlivňovat a modifikovat klinickou manifestaci základního (systémového) onemocnění, což může mít důsledky v oblasti diagnostiky, prognostiky a terapie. Cílem jeho vědecké práce je zjistit, jaké je frekvence FM u vybraných systémových chorob pojiva, jaké jsou socio-demografické rozdíly mezi pacienty bez a s konkomitující FM,

dále pak jak tato choroba ovlivňuje klinickou manifestaci choroby a hodnocení jejich aktivity.

Ve vlastní práci definuje pak soubory zařazených nemocných (RA n=120, SLE n= 91, idiopatické myozitidy n=30, sklerodermie n=28). Studie má charakter monocentrického, průřezového a deskriptivního hodnocení. U všech pacientů bylo provedeno podrobné klinické hodnocení socio-demografických údajů, zjištěna anamnéza komorbidit a léčby, byla hodnocena bolestivost, počet bolestivých bodů a jejich celkové skóre, dotazníky HAQ, SF36, FIQ a SDS (hodnocení deprese) a dle platných kritérií zhodnocena přítomnost FM. U pacientů byl dále proveden sběr klinických a laboratorních dat odpovídající jejich diagnóze (například DAS28, radiografické hodnocení, přítomnost uzlů, revmatoidní faktory a CCP protilátky u RA, SLEDAI, orgánové manifestace, pozitivita protilátek u SLE, hladiny svalových enzymů, protilátkový profil, klinické manifestace a postižení plic u idiopatických myozitid, dysfagie, plicní postižení, protilátkový profil u sklerodermie atd.). Tato data shrnuje tabelárně u všech zařazených nemocných kapitola 4.6. Autor pak uvádí použité statistické metody k hodnocení získaných výsledků.

Rozsáhlá a výborně dokumentovaná kapitola se věnuje výsledkům. U RA splňuje kritéria pro FM 20,8 % nemocných, u SLE 11 %, u myozitid 13,3 % a u sklerodermie pouze 3,6 % nemocných (jeden pacient). Tabelárně jsou srovnáváni nemocní s a bez FM. Ukazuje se zejména u RA a SLE, že konkomitující FM významně negativně ovlivňuje kvalitu života v radě domén dotazníku SF36. Přítomnost fibromyalgie významně interferuje s měřením aktivity choroby pomocí DAS28 u RA, ne však se skórem aktivity SLEDAI u SLE. Pacienti s RA a FM užívají statisticky větší dávku glukokortikoidů, přitom laboratorní parametry zánětu (CRP) rozdíly nevykazují. Zajímavým faktem je také skutečnost, že nemocní s RA a FM mají méně často pozitivní RF a CCP protilátky, přičemž mají více bolestivých kloubů, vyšší aktivitu dle DAS28 a výrazně horší hodnocení VAS celkového zdraví. Podobně u SLE nemocní s FM mají vyšší hladiny složek komplementu, což ukazuje na nižší aktivitu lupus. Autor velmi názorně demonstruje, jak FM interferuje s běžně užívaným indexem DAS28. Tento index u RA doprovázené FM neposkytuje dostatečně přesný obraz o skutečné aktivitě RA. Konkomitující FM vede k vyššímu užívání nesteroidních antirevmatik (SLE), tramadolu (RA, SLE), antidepresiv (RA, SLE), hypnotik (RA, SLE) a vyhledávání alternativních léčebných postupů (RA). V dalších kapitolách se Dr. Tomš věnuje diskuzi získaných výsledků u jednotlivých systémových chorob pojiva a porovnává data se světovým písemnictvím. V závěru pak formuluje odpovědi na cíle své práce.

Za nejvýznamnější z nich považují zejména fakt velmi častého výskytu FM u RA (20,8 %), dále pak prokázání zásadního vlivu FM na vyšší intenzitu subjektivně vnímaných symptomů jako jsou bolest, únava a ztuhlost, vlivu na vyšší výskyt osteoporózy, poruch funkce štítné žlázy a závažnějších infekcí u RA. Na druhou stranu je pak třeba zmínit nižší výskyt pozitivivity RF/CCP u RA s FM a nižší výskyt lupusové nefritidy, konzumace komplementu u konkomitující FM u SLE. To lze považovat za velmi zajímavý nález, jelikož FM, které se bezesporu významně podílí na snížené kvalitě života a funkční disabilitě, přináší také určitou známku méně destruktivního průběhu choroby z pohledu protilátkové pozitivivity či možná dokonce zpomalené radiografické progresy RA či méně častého postižení ledvin u SLE. Přináší tedy FM nemocným také nějakou výhodu? Interpretace tohoto nálezu, pokud se ovšem potvrdí dalším výzkumem, nebude určitě jednoduchá. Ve zkoumaném souboru nebyl prokázán vliv FM na aktivitu systémových chorob pojiva, její přítomnost však problematizuje využití indexu DAS28 pro hodnocení aktivity RA u značné části nemocných a rovněž může vést k nadhodnocení aktivity SLE. Dizertační práci uzavírá Dr. Tomš doporučením pro praxi, ve kterém zdůrazňuje potřebu zjištění přítomnosti FM u systémových chorob pojiva, která na jednu stranu významně zhoršuje kvalitu života, na stranu druhou může vést k nadhodnocení závažnosti autoimunitní choroby s důsledky pro neadekvátní intenzifikaci terapie se zvýšeným nebezpečím nežádoucích účinků a s neekonomickým využitím diagnostických a léčebných prostředků.

Hodnocení: Jedná se o vysoce aktuální téma, v české revmatologické literatuře zatím ojedinělé. Diferenciace zánětlivých a autoimunitních projevů od konkomitující FM je nesmírně důležité jak z pohledu diagnostiky, tak adekvátnosti léčby. V současnosti je k dispozici řada léčiv, které mohou příznivě vývoje systémových chorob pojiva a zlepšit kvalitu jejich života. Žádné z nich však zásadním způsobem neovlivňuje fibromyalgickou bolest, což může být v případě její dominance frustrující pro nemocného i jeho lékaře. Metodiky, které doktorand zvolil, jsou zcela adekvátní a vycházejí ze studia dostupné literatury, podařilo se mu vytvořit reprezentativní soubor nemocných, kteří trpí systémovými chorobami pojiva a vyčlenil z nich nemocné se současnou FM. Práce přináší některé zásadní poznatky, které zmiňuji výše. Jeví se velmi přínosná pro další rozvoj výzkumu v dané oblasti, lze na ni navázat rozšířením souboru se sklerodermií, aplikací nových vyšetřovacích metod (artrosografie), vyšetřením proteomických profilů jednotlivých skupin, studiem vlivu IL-6 na depresi, únavu a fibromyalgii, funkčními MRI studii mozku atd. V celé práci a rovněž v komentářích k ní doktor Tomš podává velmi

fundovaný a logický rozbor řešené problematiky. Jasně a přehledně jsou prezentovány výsledky měření a sledování jak v samotném textu, tak v grafických přílohách a tabulkách. Získané velké množství dat a informací kriticky rozebírá v diskuzi a jednoznačně formuluje závěry. Nemám žádné zásadní připomínky, práci považuji za mimořádně kvalitní jak po stránce metodické, tak po stránce získání kvalitních a zajímavých výsledků. Práce své cíle zcela naplnila. Z hlediska méně významných připomínek bych zmínil relativně dlouhou dobu mezi provedením vlastního výzkumu (2009-2012) a předložením dizertace zejména při vědomí překotného vývoje v oblasti klinické revmatologie, čímž se autor připravil o možnost aktualizace metodiky a interpretace nálezů. Osobně nepovažuji za nutné uvádět v rámci dizertace tabelárně všechna vstupní data (str. 49-69), určitě poskytují vhled do rozsahu provedeného výzkumu, spíše však patří do suplementárních materiálů a případných příloh. Uvedené připomínky však v žádném případě nesnižují hodnotu a úroveň předložené práce.

V souvislosti s dizertací mám na p. doktora Tomše následující dotazy do diskuze:

1. Lze na základě klinických zkušeností, výzkumu či literárních dat určit, do jaké míry FM předchází vznik systémové choroby pojiva či je jeho důsledkem, tedy určitou maladaptivní reakcí centrálního nervového systému na stres spojený s chronickou chorobou?
2. Jaký je jeho názor na použití kanabinoidů v léčbě komitující FM u systémových chorob pojiva?

Závěr: Posuzovaná dizertační práce obsahuje řadu nových poznatků. Dokládá vysokou erudovanost autora v dané problematice. Autor přispívá tvůrčím způsobem k poznatkům ve zpracované oblasti klinického výzkumu. Doporučuji jednoznačně přijat práci v předložené formě komisí a na jejím základě po projednání a splnění všech zákonných podmínek udělit vědecký titul PhD.

Prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

III. interní klinika FN a UP Olomouc

I.P.Pavlova 6

772 00 Olomouc

Olomouc, 25.7.2019