

Posudek oponenta na dizertační práci dr. J. Mészárosové „Ovlivnění pokročilých stádií demence s klinicky převažující vaskulární symptomatikou preparátem pentoxifylinem (retrospektivní sledování).

Předkládaná dizertační práce je uvedena definicí a výčtem epidemiologických dat týkajících se demencí (1-4) a za cíl (5) si klade zjistit možnosti ovlivnění pokročilé vaskulární demence pentoxifylinem (Agapurin aj.). Autorka se věnuje poté literárnímu přehledu problematiky stárnutí a demencí (5-62). Uvádí různé teorie zabývající se stárnutím, možnostmi ovlivnění projevů stárnutí, dále rozebírá problematiku demencí a jejich klasifikaci. Zvláště si všímá aterosklerózy jako etiologického faktoru vaskulární demence, typů poškození mozkové tkáně, rizikových faktorů vzniku vaskulární demence a jejího klinického obrazu. Rozebírá poté jednotlivé klinické jednotky vaskulární demence, rozvíjí diagnostické a dif. dg. úvahy a popisuje terapeutické možnosti. Dále pak autorka popisuje chemické složení, mechanismy účinku pentoxifylinu – jeho farmakokinetiku, dynamiku, nežádoucí účinky, indikace a kontraindikace (62-80).

V oddíle nazvaném „Praktická část“ uvádí v části „**materiál a metody**“, že studovala soubor 176 nemocných ve věku 75-91 let s pokročilou demencí. Z nich byl proveden náhodný výběr (str. 84) a 90 bylo léčeno pentoxifylinem a 86 placebem. Tyto 2 skupiny pak jsou podrobeny analýze, týkající se pohlaví, vzdělání, byla sledována mortalita a ischemické skóre dle Hachinského, testovány kognitivní funkce, běžné denní činnosti a další.

Výsledky jsou (84-112) poté uvedeny v tabelární formě, byly statisticky zpracovány. Každá tabulka je komentovaná, což zlepšuje přehlednost práce. Obě skupiny byly srovnatelné. Rizikové faktory nevykázaly statisticky významný rozdíl (88) nebyly významné rozdíly v doprovodné léčbě (antikoagulační léčba, diuretika apod.), ani dalších parametrů (postupující deteriorace, deprese, ložiskové neurol. příznaky apod.). Rozdíly nebyly ani v zastoupení věku či pohlaví.

Při srovnání testů hodnotících paměť, výkonnost (MMSE, ADL) byla v obou skupinách patrná progrese onemocnění (zhoršení výkonu) v čase, nebyl statisticky významný rozdíl mezi oběma skupinami při srovnání dle pohlaví, dosaženého vzdělání, přičemž u mužů podobně jako u mužů s nižším vzděláním (111) byla v obou skupinách vyšší úmrtnost.

V **diskuzi** (113-117) autorka nastiňuje budoucí vývoj stárnoucí populace a uvažuje o možnostech ovlivnění demence. Je schůdnější v jejím počátečním stadiu (114), než dojde k ireverzibilním změnám (115). Zabývá se prevencí, která se zčásti může realizovat i

v sociální sféře (větší vzdělanost, „trénink,, mozkových buněk). Pentoxifyllin může mít v počátečním stádiu dobrý efekt kromě jiného imunomodulačními účinky i působením na volné kyslíkové radikály. Uvádí multicentrickou studii EPMA 2001, která u rozsáhlého souboru (přes 1000 nemocných), u mladších nemocných a při aplikaci vyšších dávek vedla ke zlepšení kognitivních i intelektových funkcí nemocných, zřejmě v počátečním stadiu demence. Tato autorkou provedená a nyní presentovaná studie ukazuje, že v pokročilém stadiu již pentoxifyllin demenci zásadně neovlivní.

V **závěru** a krátkém souhrnu pak shrnuje výsledky studie tak, že nebyly prokázány příznivé účinky pentoxifyllinu na symptomy pokročilé demence vaskulárního typu a nebyl zaznamenán jeho pozitivní vliv ani na mortalitu ani na četnost cerebrovaskulárních příhod.

Práce má 122 stran, je doprovázena četnými tabulkami, ale také obrázky a schémata. Je psána dobrou češtinou, prakticky bez překlepů – autorka věnovala definitivní úpravě práce velkou péči. Jde o téma aktuální (diagnostika, prevence či léčba demencí), složité. Práce přináší novou informaci v tom, že pokročilé stadium demencí nereaguje pozitivně na léčbu pentoxifyllinem, kterého se jinak běžně, jako preparátu zlepšujícího negativní projevy demencí, využívá.

Autorce bych lehce vytknul to, že v „diskuzi“ již svoje výsledky nesrovnává s jinými publikacemi (uvádí jen výše zmíněnou multicentrickou studii) a že citace, kterých uvádí mezi literárními odkazy 60, nejsou ve standardní formě (chybí ročník časopisu, stránky) a některé odkazy užitě v textu v citacích chybí (Kirwood, Kowald str.9), jiní autoři nejsou citováni přesně (Bock... et al – str. 16, Bock, Boyette).

Rád bych položil autorce 2 otázky – první souvisí s metodikou. V názvu práce je uvedeno, že jde o retrospektivní sledování, totéž i v kapitole „materiál a metody“. Při tom se ale píše o podávání placebo v kontrolní skupině a také o randomizaci (viz tab.str. 84), což vyžadovalo prospektivní typ sledování.

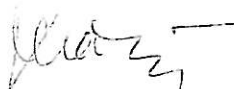
1) Jde o retrospektivní nebo prospektivní studii a jak přesně byli pacienti do studie zařazováni?

Myslím, že autorka správně v diskuzi uvádí, že v určitém stadiu už nelze projevy demence zlepšit (jak také dokládá ve své studii). Chci se zeptat, zda

2) existuje nějaká charakteristika demence, která by mohla – podle Vašeho názoru či dle literárních informací – predikovat možnost zlepšení projevů demence při léčbě. Lze tedy hranici ireverzibility, o které hovoříte v diskuzi, klinicky či případně graficky (MR – status

lecunaris, velikost či relativní objem ischemických infarktů apod. ?) – alespoň přibližně – stanovit?

Autorka přinesla ve své práci zajímavá a nová data a domnívám se, že splnila požadavky kladené na dizertační práci a proto doporučuji, aby ji komise přiznala nárok na titul Ph.D.



Doc. MUDr. Jiří Náhlovský, CSc.

přednosta NCH LFUK a FN HK

FAKULTNÍ NEMOCNICE
klinika neurochirurgická
500 05 HRADEC KRÁLOV
64

V Hradci Králové 10.9.2008