

Oponentský posudek dizertační práce p. Mgr. Soni Fekete „Vliv vybraných látek ovlivňujících centrální nervový systém na kostní metabolismus (The effect on bone metabolism of selected substances affecting the central nervous system)“

Univerzita Karlova v Praze

Lékařská fakulta v Hradci Králové

Předmětem dizertační práce je prezentace vlastních experimentů s laboratorními zvířaty (zdraví a orchiektomovaní krysy samci kmene Wistar) zaměřených na hodnocení vlivu podávání vybraných antiepileptik a antidepresiv na vlastnosti kostní tkáně a vybrané aspekty kostního metabolismu.

Práce respektuje pro formální stránce zvyklou strukturu založenou na teoretickém úvodu, vlastních výsledcích, diskuzi a závěrech. Vlastní práce čítá 147 stran, uvádí k vlastnímu textu práce 108 citací uvedených v abecedním pořadí prvních autorů. Text práce je přehledný a je doplněn 34 tabulkami a 6 obrázky jakož i 5 publikačními výstupy dizertační práce v časopisech s impakt faktorem.

V teoretickém úvodu se autorka věnuje stručnému popisu kostního metabolismu, kostní formace a resorpce a jejich regulace a markerům kostního obratu. Následně popisuje epilepsii a depresivní poruchu a vybrané léky, které se používají ve farmakoterapii těchto poruch a které pak dále zkoumá z pohledu kostního metabolismu (Levetiracetam, Lacosamide, Topiramate a Lamotrigin v případě epilepsie a Mirtazapin, Venlafaxin a Trazodone u deprese). V této části se také věnuje negativnímu vlivu těchto léků na kost včetně přírodních literárních odkazů. Shrnuje recentní poznatky o jejich vlivu na organismus s ohledem na kost.

Autorka specifikuje tři cíle své práce

- a) posouzení vlivu orchiektomie na kostní metabolismus krysích samců
- b) určení vlivu vybraných antiepileptik na kostní metabolismus a posouzení významu tohoto efektu ve srovnání s kontrolami
- c) posouzení vlivu vybraných antidepresiv na kostní metabolismus a posouzení významu tohoto efektu ve srovnání s kontrolami

Autorka použila ve své práci řady specializovaných a sofistikovaných vyšetřovacích metod zahrnujících analýzy kostních markerů v kostních homogenátech, analýzy serových hladin použitých léků, denzitometrické vyšetření zvířat (DXA, Hologic) s použitím softwaru pro malá zvířata, testování mechanické odolnosti kosti pomocí na zakázku vyrobeného přístroje

(test kosti třibodovým ohýbáním, kompresní test, měření tloušťky kortikální). Dizertantka uvádí popis statistických metod použitých k hodnocení získaných dat.

Ve výsledkové části práce se Mgr. Fekete věnuje nejprve vlivu orchiektomie na krysí kost a potvrzuje zásadní negativní vliv androgenního deficitu na tělesnou hmotnost a svalovinu, vliv na markery kostní remodelace, dále negativní vliv na kostní denzitu ve všech měřených oblastech a na některé geometrické parametry a zejména na snížení biomechanické odolnosti kosti. Dále prezentuje vliv zkoumaných antiepileptik (Levetiracetam, Lacosamid, Lamotrigin, Topiramate) a antidepresiv (Mirtazapin, Venlafaxin, Trazadone) na krysí kostní metabolismus u ovarektomovaných samců. Struktura těchto kapitol je velmi přehledná a tvoří hlavní osu celé práce. Věnuje se vždy postupně sérovým hladinám léčiva, vlivu na hmotnost a tělesnou kompozici, hladinám kostních markerů v kostních homogenátech, kostní denzitometrii, biomechanickým a geometrickým vlastnostem kosti.

Výsledky jsou pak komentovány v diskusní části práce. V celé práci a rovněž v komentářích k ní podává autorka velmi fundovaný a logický rozbor řešené problematiky. Jasně definuje cíle a vybírá vhodné laboratorní a statistické metodiky k jejich řešení. Jasně a přehledně jsou prezentovány výsledky měření a sledování jak v samotném textu, tak v tabulkách. Získané velké množství dat a informací kriticky rozebírá v diskuzi a jednoznačně formuluje závěry. Všeobecně lze říci, že vybraná antiepileptika s výjimkou lamotrigenu ovlivňovala sice stav kostní hmoty dospělých orchiektomovaných samců negativně, ale bez přímého vlivu na biomechanické vlastnosti kosti po 12 týdenní expozici. Naproti tomu lamotrigin ovlivnil negativně jak kostní denzitu, tak mechanickou pevnost kosti. Autorka si všímá rovněž rozdílů mezi antiepileptiky, nejvýraznější je vliv zmíněného lamotriginu, následovaný sestupně lacosamidem, topiramátem a levetiracetamem.

Dalšími důležitými poznatky je nález suprese kostního obratu zejména v oblasti krčku femuru při podávání mirtazapinu či inhibice aktivity osteoblastu venlafaxinem a trazodonem.

Nemám žádné zásadní připomínky, práci považuji za velmi kvalitní jak po stránce metodické, tak po stránce získání kvalitních a zajímavých výsledků. Zejména oceňuji zařazení biomechanických experimentů odolnosti kosti.

Práce je napsaná kvalitně i po formální stránce, drobné nepřesnosti se vyskytují zcela sporadicky, například na straně 55 má tabulka 1 nesprávnou legendu.

V souvislosti s disertací mám na magistru Fekete dotazy:

1. Lze extrapolovat dvanácti- týdenní pokus u krys z pohledu délky života a kumulativní dávky léčiv na podávání léků u člověka? Jak dlouhá doba expozice antiepileptikům či antidepresivům je spojena s manifestací nežádoucího efektu na kost u člověka (pokud je to známo)?
2. Jak probíhá metabolismus vitamínu D u krys? Je negativně ovlivněn podávanými léky nebo je to z pohledu kostního metabolismu zanedbatelné?

Závěr: Posuzovaná dizertační práce obsahuje řadu nových poznatků. Dokládá vysokou erudovanost a orientovanost autorky v dané problematice a její velkou pečlivost při zpracování výsledků. Autorka přispívá tvůrčím způsobem k poznatkům ve zpracované oblasti výzkumu dietních vlivů na kostní zdraví. 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, 3. 11. 2015