



Psychiatrické centrum Praha



Ústavní 91

181 03 Praha 8-Bohnice

Klinika psychiatrie a lékařské psychologie 3. LF UK, Spolupracující centrum WHO

Sekretariát kliniky: 266 003 360, fax: 266 003 366, ambulance: 266 003 310

klinika@pcp.lf3.cuni.cz, www.pcp.lf3.cuni.cz



V Praze dne 4.9.2009

OPONENTSKÝ POSUDEK

Univerzita Karlova v Praze Lékařská fakulta v Hradci Králové	
Došlo dne:	10-09-2009
Č.j.:	3575 Příloh: 1
Kat./odd.:	83

Název dizertační práce: Kardiovaskulární nežádoucí účinky antipsychotik (se zaměřením na žilní trombózu)

Autor: MUDr. Jiří Masopust

Pracoviště: Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze

Dizertační práce má 132 stran textu i se seznamem literatury, dále obsahuje přílohy v podobě reprintů publikací relevantních k tématu práce kde je dr. Masopust prvním autorem nebo spoluautorem. Celkem se jedná o úctyhodný počet 17 prací, jež dokládají autorův dlouhodobý a systematický zájem o problematiku: 6 článků v zahraničních časopisech s impakt faktorem (3x je prvním autorem, celkový impakt faktor je 7,4), 9 článků v domácích recenzovaných časopisech a 2 elektronické publikace. Články shrnují přehledně problematiku, prezentují vlastní výsledky a kazuistická sdělení.

Samotná práce se skládá ze dvou částí, teoretického přehledného úvodu a experimentální části, kterou tvoří pět jednotlivých studií originálního projektu ANTRE (ANTipsychotika, TRombóza, Embolie). Dohromady pak tvoří ucelené dílo, které svojí šíří a hloubkou záběru je v českém odborném písemnictví na dané téma ojedinělé. Takto komplexní práce zabývající se kardiovaskulárními riziky antipsychotické léčby od přehledu literárních dat a etiopatogenetických hypotéz až po vlastní epidemiologické a klinické studie s navrženými algoritmy je však výjimečná i v mezinárodním srovnání. Velkým přínosem je nepochybně úzká interdisciplinární spolupráce s internistou, jež umožňuje oběma autorům překonat tradiční limity přílišné specializace. Dizertační práce je psaná koncizním stylem, je čtivá, s minimem formálních chyb či překlepů.

V úvodní části se autor detailně zabývá všemi aspekty vzájemných vztahů mezi schizofrenií, antipsychotickou léčbou a somatickými chorobami, se specifickým zaměřením na kardiovaskulární onemocnění, především žilní tromboembolizmus. Přehled je vyčerpávající, zejména fyziologie hemostázy a koagulace či patofyziologie tromboembolizmu je pro psychiatra vskutku detailní. Naopak, tolik diskutovaný metabolický syndrom je popsán jen velmi stručně (str. 6). Ve výčtu rizik a benefitů antipsychotické léčby však postrádám zmínku o potenciální neuroprotektivě některých antipsychotik (např. Lieberman et al, 2005) nebo nejrecentnější data (publikovaná však v době kdy dizertační práce již byla v tisku) naznačující, že antipsychotická léčba oproti vžitým představám snižuje mortalitu nemocných ve srovnání s žádnou léčbou (Tiihonen et al, 2009). Autor na str. 17 sice uvádí, že nebyl prokázán výskyt torsades de pointes (TdP) při podávání atypických antipsychotik, nicméně citovaný registr Arizona Center for Education and Research on Therapeutics (nověji <http://www.azcert.org/>) klasifikuje některá antipsychotika 2. generace (quetiapin, risperidon, sertindol, ziprasidon) jako léky s *možným* rizikem TdP. Navíc bylo publikováno několik kazuistik a především systém FDA hlášení nežádoucích účinků uvádí 28 popsaných případů TdP po ziprasidonu, 17 risperidonu a 12 quetiapinu (Poluzzi et al, 2009). Na straně 22 autor uvádí, že ve sledovaném souboru ambulantních nemocných se schizofrenií nezaznamenali žádný případ myokarditidy, přičemž však, jak ostatně dokládá na str. 20, sám publikoval kazuistiku recidivující myokarditidy po clozapinu. Není jasné zda uvedený případ nebyl součástí sledovaného souboru anebo autor deklaruje že nezaznamenal žádný případ *kardiomyopatie* (neboť tato zmínka je v kapitole o kardiomyopatiích). Název tabulky 16 (str. 28) obsahuje ne zcela šťastný překlad z angličtiny („kavkazská“ populace). Přes uvedené drobné výhrady lze považovat teoretický úvod za unikátní mezioborový přehled.

Originální projekt ANTRE je prezentován v pěti částech: (I) epidemiologie užívání antipsychotik u nemocných s žilním tromboembolizmem, (II) kazuistická série tromboembolické komplikace při léčbě olanzapinem, (III) tvorba algoritmů pro tromboprofylaxi u hospitalizovaných psychiatrických pacientů, (IV) ověření algoritmu v praxi a (V) pilotní data prospektivní studie sledování rizikových faktorů tromboembolizmu při léčbě antipsychotiky. V epidemiologické studii případů a kontrol autor zvolil srovnání prevalence užívání antipsychotik u pacientů hospitalizovaných pro hlubokou žilní trombózu a u kontrolní skupiny arteriální hypertenze. I přes malé počty (4,89% a 1,82%, respektive) byl rozdíl statisticky signifikantní. Kritériem bylo čtyřtýdenní užívání antipsychotik, není však

jasné zda se jednalo o užívání v době hospitalizace, v definovaném časovém intervalu před ní nebo celoživotně. Kazuistická série tromboemolizmu při léčbě olanzapinem je deskriptivní, navržený algoritmus tromboprolaxe vychází z literárních dat. V průběhu ověřování algoritmu došlo k jeho úpravě (vynecháno kritérium věku), porovnávány byly oba přístupy, před a po změně. Přiznám se, že tabulka 35 porovnávací přístupy je obtížně uchopitelná, mnohem srozumitelnější je obr. č. 10. Vypuštěním kritéria věku se navíc významně zjednodušil rozhodovací strom (původní schéma uvedené v příloze v publikacích Malý et al, 2006a; 2006b), takže grafická podoba algoritmu je prakticky zbytečná, zcela postačující je doporučení v tab. 33: jak postupovat obecně a poté při nízkém a vysokém riziku na základě skóru rizikových faktorů tromboembolizmu. Cenným přínosem je vlastní prospektivní studie rizikových faktorů, zatím jsou prezentována pilotní data ze souboru 18 nemocných a 18 kontrol. Výsledky je obtížné interpretovat a generalizovat jednak díky velikosti souboru a jednak díky heterogenní medikaci (nejvíce, 8 pacientů, je léčeno olanzapinem). Nicméně hypotézy o možném vlivu zvýšených hladin prolaktinu na hemokoagulaci jsou pozoruhodné. Separátní analýzy podle medikace zatím vzhledem k počtu zařazených subjektů sice nelze provést, ale i na základě literárních údajů (viz tabulka 22) lze očekávat rozdílnou míru rizika. Ke zvážení je také věkový limit zařazovaných subjektů (18-65 let): záchyt neléčené psychotické poruchy bývá zpravidla v mladším věku (jak dokládá průměr studovaného souboru, 29,8 roku), s věkem navíc signifikantně stoupá riziko tromboembolizmu (viz tabulka 13), což by při zařazení starších nemocných mohlo dále ztěžovat interpretaci výsledků.

Závěrem lze shrnout, že před výše uvedené drobné výhrady se jedná o velmi kvalitní práci, originální a komplexní, sahající od teoretického základu k vlastnímu klinickému experimentu, s dobře zvolenou metodikou a kvalitním zpracováním, o čemž svědčí i četné publikační výstupy. Výzkumná studie má potenciál stát se dlouhodobou prospektivní studií, zdrojem mnoha cenných dat. Obzvláště je třeba ocenit aktuálnost tématu, interdisciplinární přístup a spolupráci a praktický výstup v podobě navržených a v praxi ověřených algoritmů zvyšující bezpečnost pacientů a vlastní data obohacující naše poznání. MUDr. Masopust se otázkám tělesného zdraví pacientů se schizofrenií a kardiovaskulárních rizikových faktorů při léčbě antipsychotiky věnuje dlouhodobě a systematicky a již nyní se stal naším předním odborníkem v dané oblasti. Jeho dizertační práce splnila sledovaný cíl a představuje významný přínos pro českou psychiatrii s mezinárodním dopadem.

Dizertační práce prokazuje předpoklady MUDr. Jiřího Masopusta k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem, proto ji doporučuji k obhajobě.

Doc. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D.

Psychiatrické centrum Praha
Ústavní 91
181 03 Praha 8

tel. 266-003-320

fax 266-003-366

e-mail: mohr@pcp.lf3.cuni.cz

Dotazy na autora:

1. Předpokládá autor rozdílnou míru rizika vzniku tromboembolizmu u různých antipsychotik? Pokud ano, jak si ji vysvětluje a jaké to může mít implikace pro jeho prospektivní sledování?
2. Jak lze ve světle nejnovějších dat o snížené mortalitě pacientů dlouhodobě léčených antipsychotiky interpretovat dosavadní údaje o vyšší morbiditě a mortalitě ve spojitosti se schizofrenií a podáváním antipsychotik?

Reference:

Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, Zipursky R, Sharma T, Kahn RS, Keefe RS, Green AI, Gur RE, McEvoy J, Perkins D, Hamer RM, Gu H, Tohen M; HGDH Study Group. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:361-70.

Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, Haukka J. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009;374(9690):620-7.

Poluzzi E, Raschi E, Moretti U, De Ponti F. Drug-induced torsades de pointes: data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System (AERS). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18:512-8.