UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Psychiatrická klinika

Department of Psychiatry
First Faculty of Medicine and General University Hospital in Prague
Charles University in Prague

120 00 Praha 2, Ke Karlovu 11
tel.: +420 224965345, fax: +420 224923077, e-mail:marie.kramperova@lf1.cuni.cz

Oponentský posudek

Název disertační práce: Metody stanovení kardiometabolického rizika u pacientů se schizofrenií (se zaměřením na endoteliální dysfunkci)

Autor: MUDr. Dita Protopopová

Pracoviště: Psychiatrická klinika, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Hlavním tématem předkládané disertační práce jsou metody stanovení kardiometabolického rizika u pacientů se schizofrenií, a endoteliální dysfunkce jako markeru tohoto rizika.

Práce má celkem 92 stran, z toho výzkumná část 11 stran a 122 nečíslovaných citací na 15 stranách. Dále práce obsahuje dvoustránkový seznam autorčiných publikací se vztahem k hlavnímu tématu disertační práce a také fulltexty těchto publikací.

První část disertační práce je tvořena všeobecným úvodem do problematiky a tvoří ji čtyři kapitoly. První kapitola je věnovaná kardiovaskulárnímu zdraví pacientů se schizofrenií. Autorka zde nastiňuje problematiku životního stylu pacientů se schizofrenií, problematiku kouření u těchto pacientů, shrnuje výhody a nevýhody léčby antipsychotiky, popisuje schizofrenii jako nezávislý kardiovaskulární rizikový faktor a věnuje se problematice zdravotní péče o pacienty se schizofrenií. Druhá kapitola se zaměřuje na metody stanovení kardiovaskulárního rizika. Popisuje ovlivnitelné a neovlivnitelné rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění. Přináší i popis systému SCORE, který vznikl jako konsenzuální nástroj k posouzení kardiovaskulárního rizika asymptomatických jedinců, a kterým lze stanovit u pacientů se schizofrenií riziko fatální kardiovaskulární příhody v příštích deseti letech. Dále popisuje koncept metabolického syndromu a nové

biomarkery kardiovaskulárního rizika. V závěru této kapitoly je popsán jednoduchý test index kotník-paže ke zjišťování asymptomatické ateroskleróz periferních cév. V třetí kapitole se autorka věnuje popisu endoteliální dysfunkce. Popisuje endotel a jeho funkce a mechanismus vzniku endoteliální dysfunkce, která je vlastně endoteliální aktivací a současně klíčovým krokem v počátku rozvoje aterosklerózy. Následně popisuje současné možnosti měření endoteliální dysfunkce a farmakologické, nefarmakologické i plánované formy její léčby. Čtvrtá kapitola je cele věnována shrnutí současných poznatků o endoteliální dysfunkci u pacientů se schizofrenií.

Výzkumnou část disertační práce resp. vlastní práci, autorka rozdělila do dvou podkapitol.

V Části I bylo cílem výzkumu zjištění prevalence jednotlivých kardiovaskulárních rizikových faktorů a stanovení kardiometabolického rizika ve vzorku českých pacientů s onemocněním schizofrenního okruhu a porovnání zjištěných dat se světovou literaturou. Zkoumaný soubor 129 pacientů byl v pravidelné dispenzární péči Ambulance pro léčbu psychóz na Psychiatrické klinice v Hradci Králové. Pro účely průřezové analýzy byla zpracována data z roku 2009. Nejvíce pacientů ze zkoumaného vzorku trpělo dyslipidemií. Rozdíly mezi pohlavími byly zjištěny pouze u kouření, kdy muži měli signifikantně vyšší prevalenci. Polovina pacientů ve zkoumaném vzorku měla BMI nad rizikovou hranicí 27. Dále bylo zjištěno, že muži měli významně vyšší hmotnost, obvod pasu a diastolický tlak než ženy. V laboratorních nálezech měli muži signifikantně nižší průměrnou hladinu HDL v krvi. Z rizikových hodnot kardiometabolických parametrů podle NCEP/ATP III mělo 68,9% pacientů hodnotu BMI ≥ 25 a 46,5% nemocných vysokou hladinu cholesterolu. U 64,7% žen byl zjištěn obvod pasu nad normu. U 10% pacientů bylo přítomno vysoké riziko (≥ 5%) výskytu fatální kardiovaskulární příhody do deseti let dle diagramu SCORE. Při použití doporučení Evropské společnosti pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění bylo vysoké riziko přítomno u 24% pacientů. Nebyl zjištěn signifikantní rozdíl mezi muži a ženami, ani mezi jednotlivými diagnostickými kategoriemi.

V Části II bylo cílem ověřit možnost využití vyšetření endoteliální funkce jako screeningové metody u relativně mladých (do 50ti let) a ještě fyzicky zdravých pacientů se schizofrenií k nalezení jedinců s rizikem rozvoje kardiovaskulárního onemocnění v budoucnu. V projektu byla testována platnost předpokladu, že pacienti se schizofrenií budou mít v porovnání se souborem spárovaných kontrol vyšší výskyt endoteliální dysfunkce měřené přístrojem EndoPAT. Podobně jako v obecné populaci byla očekávána souvislost mezi endoteliální dysfunkcí a přítomností kardiovaskulárních rizikových faktorů. Ze 129 pacientů, kteří prošli screeningem mezi květnem a prosincem 2011, jich 50 splnilo

vstupní kritéria zařazení do studie. Jako kontrolní skupina sloužilo 50 zdravých dobrovolníků spárovaných podle věku a pohlaví. Pacienti měli oproti kontrolám signifikantně vyšší hladinu glukózy, celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a nižší hladinu HDL cholesterolu v séru. Také byla u pacientů zjištěna signifikantně vyšší hodnota BMI a obvod pasu v porovnání s kontrolní skupinou. Nebyl nalezen rozdíl v hodnotách systolického a diastolického tlaku. V souboru pacientů bylo signifikantně více kuřáků. Nikdo ze souboru nemocných ani kontrol neměl vysoké riziko fatální kardiovaskulární příhody v příštích deseti letech dle diagramu SCORE. Hodnoty vyšetření funkce endotelu (RH Index) se mezi pacienty a kontrolami signifikantně nelišily. Nelišila se ani prevalence endoteliální dysfunkce ve skupině nemocných v porovnání s kontrolami. Nebyla nalezena žádná korelace mezi RH Indexem a kardiovaskulárními faktory a to jak v souboru pacientů, tak v celé studijní populaci.

Hypotézy v obou částech byly jasně formulovány. Výsledky Části I ověřily literárně popsanou vysokou prevalenci kardiovaskulárních rizikových faktorů u pacientů se schizofrenií. Výsledky Části II nepotvrdily zkoumané hypotézy. Pacienti s diagnózou onemocnění schizofrenního okruhu neměli vyšší prevalenci endoteliální dysfunkce v porovnání s kontrolním párovým souborem zdravých dobrovolníků. Funkce endotelu reflektovaná RH Indexem nekorelovala u nemocných s onemocněním schizofrenního okruhu s kardiovaskulárními rizikovými faktory, délkou trvání onemocnění, tíží příznaků a ani s mírou fyzické aktivity. Nepodařilo se tedy prokázat, že přístroj EndoPAT 2000 je vhodným nástrojem u pacientů s onemocněním schizofrenního okruhu, k odhalení jedinců s vysokým rizikem kardiovaskulární příhody v následujících několika letech.

K předložené disertační práci mám tyto připomínky a komentáře:

1. V teoretické části se autorka rozhodla přinést velmi široký a podrobný popis problematiky kardiovaskulárních rizikových faktorů a endoteliální dysfunkce od patofyziologických mechanismů po kontext jejich ovlivňování a léčby u pacientů s onemocněním schizofrenního okruhu. Tato snaha vedla k významnému zhutňování textu, které je dle mého názoru v některých částech na úkor jeho srozumitelnosti.
2. Ve výzkumné části mám připomínky k metodice výzkumu v Části II, kde postrádám popis a trvání stávající psychofarmakologické léčby a kromě celkové doby onemocnění i uvedení počtu epizod základního onemocnění, neboť jde o parametry, které mohou hrát významnou roli z pohledu přirozeného průběhu nemoci i možných změn kardiometabolických rizikových faktorů.

Téma předložené dizertační práce je velmi aktuální a přínosné vzhledem ke zvýšeným kardiovaskulárním rizikům populace pacientů trpících schizofrenií. Ověřování možností vyhledávání jedinců s vysokým rizikem rozvoje kardiovaskulární příhody v následujících několika letech, je zásadním přínosem ke komplexní a současně dostupné medicínské péči o tyto pacienty. Další zaměření na imunitní parametry kardiovaskulárních rizikových faktorů je velmi žádoucí.

Výsledky předloženého výzkumného projektu, dosavadní publikované práce a klinická zkušenost autorky, mne přesvědčují, že pokud MUDr. Dita Protopopovová splňuje prezenční a publikační kritéria, považuji předloženou disertační práci, i přes uvedené připomínky, za dostatečný průkaz předpokladů autorky k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu Ph.D.

Otázky na autorku:

1. Zda a jak by ovlivnilo experiment vyřazení pacientů s diagnózou schizoafektivní porucha?
2. Jak velký význam, v kontextu kardiometabolických rizikových faktorů, přikládá autorka léčbě antipsychotiky ze skupiny MARTA?

V Praze dne 21.7.2015

as. MUDr. Pavel Doubek, Ph.D.
Psychiatrická klinika Všeobecné fakultní nemocnice a
1.lékařské fakulty Univerzity Karlovy
Ke Karlovu 11
120 00 Praha 2
Email: doubekpavelmudr@seznam.cz
Tel.: 603330530