

Posudek disertační práce

MUDr. Jiří Masopust

„Kardiovaskulární nežádoucí účinky antipsychotik (se zaměřením na žilní trombembolismus)“

Hlavním tématem disertační práce je problém výskytu především tromboembolických komplikací u nemocných schizofrenií léčených antipsychotiky. Autor se hlouběji zaměřuje na výzkum prováděný formou epidemiologických studií, ale i možnou etiopatogenezu těchto život ohrožujících stavů. Disertační práce sestává z celkem 131 stran a obsahuje 265 citací.

Z přiloženého seznamu prací, které se vztahují k tématu zvoleném MUDr. Jiřím Masopustem vyplývá, že bylo publikováno nebo přijato k publikaci celkem 5 prací v impaktovaných časopisech, kde je prvním autorem (2x) a kde figuruje jako spoluautor (3x).

Publikace v neimpaktovaných časopisech nebo knižní kapitoly, se vztahem k tématu, jsou s prvním autorstvím doktoranda celkem 8 a 4 práce, kde je uveden v autorském týmu. Dále autor uvádí mnoho prací, které sice nejsou přímo vztaženy k tématu, ale je spoluautorem a řada z nich je uveřejněna v impaktovaných časopisech.

Tématicky originální práce je členěna celkem na 14 částí. Všeobecný úvod do problematiky obsahuje teoretický přehled, kde autor nastiňuje problematiku schizofrenie a její léčbu antipsychotiky, kardiovaskulární nežádoucí účinky, principy hemostázy a koagulace, žilní tromboembolickou nemoc a její vztah k léčbě antipsychotiky. Tyto části převážně obsahují detailní popis a metodologické postupy při hodnocení rizika tromboembolické nemoci u nemocných léčených pro schizofrenii. Autor prokázal velmi dobrou znalost problematiky, což dokazuje mimo jiné i schopností zpochybňovat konkrétní nálezy a hledat možná vysvětlení nekonzistentnosti výsledků dosud provedených studií. Současně má jeho práce praktický výstup ve formě aktivit týkajících se prevence a vzdělávání lékařů.

V praktické části práce jsou předloženy výsledky pěti studií a observací pacientů.

V **první** práci je předložena retrospektivní studie případů a kontrol. Cílem bylo ověřit, zda se ve skupině nemocných hospitalizovaných pro diagnózu plicní embolie a/nebo hluboké žilní trombozy vyskytne vyšší prevalence užívání antipsychotik oproti nemocným s hypertenzí. Zde není zřejmé, zda se jednalo o dispenzarizované nemocné nebo taktéž hospitalizované. Není taktéž z popisu metodiky zřejmé, zda se jednalo o užívání antipsychotik aktuální či anamnestické (a případně s jakým časovým rozsahem před událostí vedoucí k hospitalizaci). Lze předpokládat, že pokud by autoři použili kontrolní soubor nemocných trpících jiným než kardiovaskulárním onemocněním, byl by rozdíl mezi skupinami ještě významnější.

Druhá předložená stručná kazuistická série popisuje případy trombembolismu při léčbě olanzapinem a analyzuje čtyři případy léčených nemocných. Jednalo se o spontánní případy. Závěry vyplývající ze zkušenosti nejsou uvedeny, výsledky nelze zobecňovat podobně jako laboratorní nálezy.

Třetí část se stručně věnuje vytvoření algoritmu pro prevenci žilního trombembolismu u hospitalizovaných psychiatrických nemocných. Tuto část a práci doktornada považují za klinicky nejpřínosnější.

Čtvrtým příspěvkem je prospektivní sledování imobilizovaných nemocných. Celkem autor popisuje soubor 33 nemocných, kteří byli omezeni při psychiatrické hospitalizaci po dobu minimálně 8 hodin. Dle výsledků byla navržena úprava vytvořeného algoritmu. Zjištěna byla četnost rizikových faktorů u jednotlivých pacientů a monitorována forma prevence. Autor konstatuje, že identifikovali pouze jednoho nemocného s hlubokou žilní trombózou, která však byla již přítomna před zahájením hospitalizace. Jistě by bylo vhodné soubor dále rozšiřovat.

Pátým, závěrečným příspěvkem, je popis sledování imunologických, koagulačních, hemostatických a biochemických parametrů ve vztahu k trombembolické nemoci při léčbě antipsychotiky. Autoři ověřovali několik hypotéz týkajících se zvýšeného výskytu parametrů aktivace fibrinolýzy ve srovnání se zdravými, zvýšenými titry antifosfolipidových protilátek, plazmatické koncentrace markerů aktivace trombocytů P-selektinu a předpoklad, že tyto zvýšené hodnoty dále rostou při podávání antipsychotik. Je na škodu, že předložená práce není dokončena, je zařazen relativně malý počet pacientů a srovnání pacientů je provedeno jen po třech měsících léčby. Zařazení byli nemocní s rozdílnou antipsychotickou léčbu resp. antipsychotika s různým receptorovým profilem a dle předchozích analýz autora i s rozdílnou mírou rizika vyvolání TEN. Taktéž současná komedikace především antidepresivů metodologicky znesnadňuje hodnocení vlivu.

I přes uvedené připomínky, lze považovat předložené práce za ojedinělý počin v kontextu současné české psychiatrie. Jsou důkazem všeobecně známé pečlivé, tvořivé práce autora a jsou také významným příslibem dalšího výzkumu autorského kolektivu. Podle mého názoru MUDr. Jiří Masopust plně splňuje požadavky na udělení titulu Ph.D..

as.MUDr.Martin ANDERS, Ph.D.
Psychiatrická klinika 1.LF UK a VFN Praha
Ke Karlovu 11, Praha 2, 120 00
Tel:224965220, 5347
Fax:224923077
anders.martin@vfn.cz

Otázky na autora:

1. Existují srovnávací studie, které by porovnávaly parametry, jak je autor v různých částech svých prací uvádí, u nemocných s různými průběhovými variantami schizofrenie či schizofrenie s/bez komorbidního onemocnění a podobně u nemocných léčených monoterapií a kombinovanou léčbou více antipsychotiky či antipsychotiky a antidepresivy? Vyskytuje se podobná komplikace u dětí trpících schizofrenií?
2. Existují nějaké práce geneticky zaměřené práce, které by pomohly případně identifikovat zvýšené riziko tromboembolismu při podávání antipsychotik a jakým směrem by se podobné studie měly podle autora zaměřit?
3. Považuje autor podávání antipsychotik druhé generace nemocným trpícím demencí za bezpečný způsob léčby ve srovnání s užitím první generace antipsychotik?