



Lékařská fakulta UK v Hradci Králové
děkanát – věd. odd.
ul. Šimkova
870 501 Hradec Králové

Věc

V Brně, 20. 8. 2006

Oponentský posudek disertační práce na téma „Cholinergní neuropřenos a kognitivní funkce ve vztahu k schizofrenii“ MUDr. Mgr. Marka Péreze.

Obecná charakteristika práce

Práce obsahuje 106 stránek, je rozčleněna do 14 kapitol. 38 stránek je věnováno úvodu, výsledky jsou dokladovány 29 tabulkami a 6 grafy, diskusi je věnováno 11 stránek, autor uvádí 180 citací. Nosným tématem práce je zhodnocení terapeutické ovlivnění kognitivního deficitu u schizofrenie inhibitory acetylcholinesterázy donepezilem na základě dvojité slepé placebem kontrolované studie.

Zvolené téma

V době, kdy autor téma volil, bylo velmi aktuální, protože nebylo ujasněno, zda přídatná léčba donepezilem může pozitivně ovlivnit kognitivní deficit u nemocných se schizofrení poruchou. V současné době je již známo, že donepezil není optimální volbou, nadějnější se z látek ovlivňujících acetylcholinergní systém jeví galantamin, který současně ovlivňuje příslušné receptory. Tento fakt nesnižuje význam práce, pouze dokumentuje rychlý pokrok v této problematice kognitivní dysfunkce. Tato oblast je u schizofrenního onemocnění velmi důležitá, protože má i dopad ekonomický (neschopnost zapojit se do pracovního procesu). Dvojité slepé studie jsou nezbytné pro průkaz účinnosti a tato práce doplňuje relativně malý počet studií, které byly s aplikací inhibitorů acetylcholinesterázy v kombinaci se standardní antipsychotickou léčbou v uvedené indikaci provedeny.

Metody zpracování

Po stránce metodické nelze práci nic vytknout, respektuje nezbytné požadavky na tento typ studií a autorovi se podařilo maximálně zhodnotit získaná data.

Jednalo se o dvojitě slepou, randomizovanou, placem kontrolovanou, dostatečně dlouhou (16 týdnů) prospektivní studii, ve které byl srovnáván vliv risperidonu v kombinaci s donepezilem s kombinací risperidonu a placeba.

K výsledkům disertační práce - jaké nové poznatky přinesla

Práce doplnila paletu studií zabývajících se touto problematikou. Dosavadní výsledky nebyly zcela jednoznačné a tato práce potvrdila, že aplikace inhibitoru acetylcholinesterázy donepezilu nevedla v průměru k lepšímu efektu než kombinace antipsychotika s placebem. Z tohoto vyplývá, že je nutné hledat jiné cesty respektive zaměřit se na preparáty ovlivňující cholinergní systém komplexnějším způsobem. Také nebyly nalezeny demografické charakteristiky a symptomatologie, která by pomohla vytypovat nemocné, které na uvedenou kombinaci pozitivně zareagovali.

Splnění sledovaného cíle

Hlavním cílem bylo ověřit, zda donepezil jako přídatná léčba k risperidonu zlepšuje kognitivní dysfunkci u schizofrenních nemocných. Superiorita donepezilu nad placebem v ovlivnění kognitivní dysfunkce prokázána nebyla. Z uvedeného vyplývá, že hlavní cíl byl splněn.

Detailnější hodnocení

Úvod

Nekonzistentně psané názvy z hlediska velkých a malých písmen, někdy počestěný název, někdy se autor drží názvu v angličtině (str. 21 velká písmena Nukleus Bassalis Meynerti, naopak, str 22

Nukleus medialis septi., Hippocampus vs hippokampus, talamus vs thalamus, clozapin)

K obsahu - z hlediska prostudované a citované literatury je detailně rozebrána pozornost, paměť, exekutivní funkce, ale pak v diskuzi podává autor návrh na vyšetřování dalších kognitivních funkcí, o kterých se nezmiňuje např. rychlost, učení.

Metodika

Není uvedeno, kdo dělal neuropsychologické testy a jak byly časově náročné, není zmíněna možnost zácvičku

Statistické zpracování - chybí vysvětlení použití Z skóre

Výsledky

Chybí kategorické hodnocení- kolik % mělo hodnoty v rámci normy?

Tabulky 6- 14, tabulka 18 a 19 - legenda spíše do nadpisu grafu.

Ve výsledcích chybí srovnání s normami, které je konstatováno v souhrnu (str. 86)

Diskuse

V rámci diskuse autor doporučuje sadu psychologických vyšetření kognitivních funkcí u schizofrenie, což není patřičně zdůvodněno teoreticky ani prakticky. Autor sám ve studii použil jiné testy.

Literatura

Nekonzistentně psaná literatura (citace č. 143 vs citace 155, někde v závorkách citována čísla, někde ne, někde zkratky bez teček, jindy s tečkami. Citace č. 35, 36 velká písmena v anglickém názvu, dále pak malá).

Nebyla konfrontována česká literatura, která se také byt' ne konkrétně terapií cholinergními látkami, problematikou ovlivnění kognitivní ho deficitu, jeho profilem a dynamikou zabývá – jedná se kromě hradecké psychiatrické kliniky o tým brněnské kliniky a tým psychiatrického výzkumného centra.

Např. práce in extenzo (Češková et al: Kognitivní dysfunkce a efekt léčby u schizofrenní poruchy. Československá Psychologie 1999, r. 43, č. 6, 527-535, Češková et al. : Possibilities of influencing cognitive functions of schizophrenics by risperidone. Homeostasis, 40, 2000, 6, 238-239), publikovaná abstrakta

(Češková et al. Možnosti ovlivnění kognitivních funkcí risperidonem. Psychiatrie, 5, 2001 Suppl.1, s. 10, Kašpárek et al. Vliv galantaminu na kognitivní a negativní příznaky schizofrenie série kazuistik. s. 96-98, Česká psychiatrie, Ed.: Raboch J., Zrzavecká I., Doubek P., Anders M., et. al., Galén Praha, 2004, Kašpárek et al: Galantamine added to olanzapine improves prefrontal cortex functioning in schizofrenia: a case FMRI study Psychiatrie, 8, 2004, Suppl. /4/, p. 28-29, Kučerová et al. Neuropsychological profile of cognitive functions in patients with depressive disorder and schizofrenie. Schizophr Res 81, Suppl. 2006, p. 240-241), přehledové články (Češková E.: Kognitivní dysfunkce a její léčba – výzva pro 21. století. Časopis lékařů českých, 144, /12/, 2005, s. 801 – 804, Češková E. : Účinek antipsychotik na kognici. REMEDIA, r. 15, 6, 2005, s. 517-519)

Vyjádření :

Přes uvedené drobné nedostatky oponent doporučuje práci k obhajobě.

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.
přednostka PK FN Brno