

OPONENTSKÝ POSUDEK DIZERTAČNÍ PRÁCE

Identifikační údaje

MUDr. Andrea Smržová

Pracoviště: III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, Fakultní Nemocnice a Univerzita Palackého Olomouc

Dizertační práce: Akcelerovaná ateroskleróza u systémového lupus erythematoses

Školitel: Prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

Předložená dizertační práce je vyjádřena na 99 stránkách včetně 18 tabulek, 10 obrázků, 16 grafů a seznamu použité literatury (158 položek). Dizertační práce je členěna na teoretickou část a vlastní práci. V teoretické části dizertace je sepsán úvod, historie SLE, epidemiologie, patogeneze, klinické projevy, diagnostika, vyšetřovací metody, terapie, prognóza, kardiovaskulární postižení u SLE, včetně aterosklerózy u všeobecné populace a SLE. Ve vlastní práci je dále dizertace členěna na cíle práce, metody, vlastní výsledky (popisné a korelace), aspekty jednotlivých podskupin, diskuzi a závěr. Uveden je seznam zkratk, literatura a bohatý seznam publikací. Součástí dizertační práce je 5 publikací, včetně jedné originální práce v impaktovaném časopise, které jsou přílohou in extenso.

Předmětem dizertační práce je prezentace vlastního výzkumu z oblasti studia přítomnosti kardiovaskulárního rizika v průřezové studii pacientů se SLE. Téma předložené dizertační práce je aktuální a vědecky zajímavé. Vlastní dizertační práce má velmi dobrou úroveň a je psána čtivou češtinou, v textu je jen minimum drobných překlepů a pravopisných chyb. Ke kvalitě formálního zpracování dizertační práce nemám kritické připomínky. Postrádám pouze jasně formulovanou hypotézu, která se ale dá vyčíst z textu práce. Chybí také stručný souhrn celé dizertační práce. Tyto drobné výtky však kvalitu formálního zpracování dizertační práce nikterak nesnižují.

Doktorka Smržová prokázala v této práci schopnost skloubit klinickou praxi s vědeckou činností. Práce se metodicky zakládá na analýze běžných laboratorních a imunologických parametrů, včetně markerů dysfunkce endotelu – růstové faktory ICAM, VCAM, atd. Aktivita nemoci byla hodnocena pomocí validovaných dotazníků, které hodnotí aktivitu SLE a míru poškození nemocí. Sbírány byly také dotazníky na rizikové faktory aterosklerózy. Je třeba vyzdvihnout a ocenit ultrazvukové vyšetření tloušťky intima media a. carotis communis, které dizertantka prováděla u všech nemocných sama. Metodické zpracování předložené práce, včetně statistických analýz lze považovat za kvalitní. Při realizaci dizertace vychází autorka z bohatých zkušeností školitele, který patří mezi přední a respektovaná odborníky zabývající se výzkumem SLE. Toto odráží např. fakt, že dizertantka je spoluautorkou národních doporučených postupů pro diagnostiku a terapii pacientů se SLE.

Tematicky je dizertační práce orientována na studium kardiovaskulárních rizikových faktorů a kardiovaskulárních komplikací u nemocných se SLE. Celkově bylo vyšetřeno 63 pacientů se SLE. Přestože autorka kriticky přiznává, že jednou z limitací studie může být malý počet pacientů, je třeba zdůraznit, že se jedná o poměrně vzácné onemocnění a navíc do rekrutace pacientů bylo zapojeno pouze jedno centrum. Primárním poznatkem byl průkaz vysoké prevalence tradičních kardiovaskulárních rizikových faktorů u SLE pacientů. Stejně tak byl zjištěn vysoký výskyt kardiovaskulárních manifestací – třetina nemocných měla minimálně jedno přidružené kardiovaskulární onemocnění, které se manifestovalo poměrně brzy po propuknutí SLE. Zvýšené kardiovaskulární riziko bylo také spojené s aktivitou nemoci. Na podkladě výsledků dizertační práce tak autorka předpokládá nutnost prevence kardiovaskulárních nemocí u pacientů se SLE.

Posuzovaná dizertační práce prokazuje předpoklady autorky k samostatné vědecké činnosti. Data obsažená v této práci jsou originální a byla publikována v několika časopisech, přičemž jeden z nich, kde je doktorandka hlavním autorem, je s impakt faktorem. Dr. Smržová je navíc spoluautorem několika dalších publikací, které nemají přímý vztah k předložené dizertační práci, několika souhrnných sdělení a řady abstrakt v recenzovaných domácích i zahraničních časopisech.

Závěr: Na základě výše uvedených skutečností doporučuji práci přijmout v předložené formě a na jejím základě jednoznačně doporučuji udělit paní MUDr. Andree Smržové titul „Ph.D.“ za jménem.


V diskusní části obhajoby by mě zajímal názor dizertantky na několik otázek:

1. Lze na podkladě těchto výsledků a znalostí o vysokém kardiovaskulárním riziku považovat za racionální profylaktickou farmakoterapii kardiovaskulárních onemocnění – anopyrin, statin, atp. - u zcela asymptomatických pacientů v časně fázi SLE nebo se lze spokojit s kardioprotektivním účinkem antimalarik?
2. Existuje nějaké vysvětlení, proč nevyšla korelace postižení ledvin s rizikem kardiovaskulárních onemocnění u SLE? Převážně se jedná o pacienty, kteří jsou léčeni cyklofosfamidem a kumulativní dávka tohoto léku je vyšší u jedinců s kardiovaskulární příhodou. Je to např. možné vysvětlit zvýšenou hladinou komplementu u SLE pacientů s prodělanou kardiovaskulární příhodou? Jaké by případně pro toto zjištění bylo vysvětlení?
3. Existují v dostupné literatuře údaje o biomarkerech nebo méně tradičních rizikových faktorech predisponujících SLE pacienty k rozvoji kardiovaskulární příhody?

V Praze, 2.6. 2014

prof. MUDr. Ladislav Šenolt, PhD

Revmatologický ústav
Revmatologická klinika 1. LF UK
Na Slupi 4
128 50 Praha 2



Oponentský posudek
disertační práce
MUDr. Andrey Smržové
Akcelerovaná ateroskleróza
u systémového lupus erythematoses.

Práce MUDr. Andrey Smržové „Akcelerovaná ateroskleróza u systémového lupus erythematoses“ se zabývá veskrze potřebným a pro klinickou praxi vysoce aktuálním tématem.

Jestliže v posledních desetiletích došlo k významnému posunu k lepšímu při zvládnutí léčby aktivity systémového lupus erythematoses, pak do popředí vystoupila problematika pozdních komplikací jako příčiny morbidit i mortalit našich pacientů se SLE. Z hlediska frekvence i závažnosti má mezi nimi nejvýznamnější místo právě urychlená atherogeneza.

Z epidemických studií je známo, že ve skupině pacientů se zánětlivými revmatickými chorobami včetně SLE je vyšší zastoupení klasických rizik aterosklerózy než v populaci.

Problém, spočívá v e dvou aspektech problematiky

- a. metodice rutinního stanovení rizik spojených s přítomností systémového onemocnění a jeho aktivity
- b. určení frekvence a cílových hodnot dostupných parametrů, aby mohla být léčba vedena alespoň zčásti podle zásady treat to target.

MUDr. Smržová uvádí svou práci přehledem problematiky na celkem 42 stranách textu, který je přehledně členěn psán čtivým jazykem. Na zpracování obsáhlého faktografického materiálu prokazuje schopnost syntetického zpracování rozsáhlého materiálu do přehledného a logického tvaru. Text je doplněn o výstižné tabelární zpracování

tam, kde by situace mohla být pro množství vlivů hůře přehledná.

Vlastní experimentální část práce zahrnuje průřezovou studii 63 nemocných systémovým lupus erythematoses. MUDr Smržová stanovila klasické rizikové faktory pro urychlenou aterogenezu v na sestavě nemocných s diagnózou SLE, stanovenou podle uznávaných klasifikačních kritérií. Již tato epidemiologická část práce přináší zajímavá data, neboť jde o sondu, byť monocentrickou, do tuzemské populace nemocných SLE. V této části použila kombinaci dotazníkové metody a laboratorních testů řady lipidových parametrů a vysoce senzitivní metodou stanoveného CRP.

Je známo, že u nekomplikovaných případů SLE (vyjma speciálních situací) se hodnoty CRP pohybují v normálních nebo jen mírně zvýšených mezích, takže tato stanovení jsou správně považována spíše za parametr kardiovaskulárního rizika než aktivity základní choroby.

Předpokládám, ale v textu jsem tuto zmínku nenašel, že byly vyloučeni nemocní s prokazatelnou infekční komorbiditou jako hlavním zdrojem zvýšení CRP (to byla průkazné u třetiny probandů.)

Základním přínosem je snaha autorky kvantifikovat specifická rizika, spojená s základní chorobou, a to stanovením aktivity choroby (SLEDAI a laboratorní aktivita), stupně poškození (SLICC a přítomnost lupusnefritidy) a ukazatelů endoteliální dysfunkce (adhezni molekuly a prokoagulační faktory). Sama stanovila u celé skupiny poměr intimy a medie na karotických tepnách. Posouzením aktuální terapie se pokusila do jisté míry odlišit ambivalentní vlivy použitého léčebného postupu.

Mezi jednotlivými metodami se pak snažila statisticky nalézt významné souvislosti.

Metodologie včetně statistické byla použita adekvátně a ve většině případů se jedná o metody použitelné v klinické praxi. V další práci (studie by zasloužila prospektivní pokračování), by bylo vhodné použití metody pracující s více souběžnými vlivy, například krokové diskriminační analýzy.

Výsledky práce potvrzují význam klasických rizikových faktorů urychlené aterosogenezy ve specifické populaci nemocných systémovým lupus erythematoses.

Nebyly nalezeny statisticky významné vztahy mezi parametry endoteliální dysfunkce a aktivitou onemocnění, ale spíše se stupněm poškození základní chorobou.

Měření intima-media tloušťky ukázalo dobrou korelaci s hladinou VCAM a von Willebrandova faktoru a hraniční vztah k již proběhlé kardiovaskulární příhodě.

V subanalýze podskupin je správně zvýrazněn význam arteriální hypertenze. Nález zvýšených rizik ve skupině nemocných s prokázaným kardiovaskulárním postižením je očekávaný a potvrzuje správný výběr použitých metodik.

Práce přináší řadu poznatků o profilu kardiovaskulárních rizik a navrhuje některé způsoby detekce rizik spojených s vlastní chorobou (SLE).

Její význam mj. spočívá v tom, že metody sledování jsou dobře dostupné a mohou se tak stát součástí klinické praxe.

Práce je doplněna podrobnou faktografií (158 odkazů včetně 17 českých)

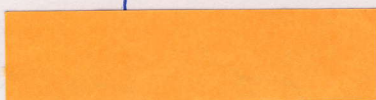
a úctyhodným seznamem vlastních prací a vystoupení na odborném fóru...Je pečlivě zpracována a obsahuje jen ojedinělé překlepy.

Práce splňuje všechny podmínky pro disertační doktorskou práci a doporučuji ji jako podklad pro udělení vědecké hodnosti PhD podle platné legislativy.

Na autorku mám následující dílčí otázky:

1. V jaké časové sekvenci doporučuje provádění měření IMT u nemocných systémovým lupus erythematoses?
2. Měl by být rozdíl ve frekvenci sledování parametrů endoteliální dysfunkce u aktivního a neaktivního onemocnění?
3. Doporučila byste některý z laboratorních parametrů endoteliální dysfunkce pro pravidelnou prospektivní dispenzarizaci nemocných se SLE?

doc. MUDr P.Bradna,CSc



OPONENTSKÝ POSUDEK DIZERTAČNÍ PRÁCE

- Uchazeč:** **MUDr. Andrea SMRŽOVÁ**
- Pracoviště:** 3. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc
- Studijní program:** Vnitřní lékařství
- Forma studia:** Kombinovaná
- Dizertační práce:** **AKCELEROVANÁ ATEROSKLERÓZA U SYSTÉMOVÉHO LUPUS ERYTHEMATODES**
- Školitel:** **prof. MUDr. Pavel HORÁK, CSc.**
3. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc
- Oponent:** **doc. MUDr. Martin Hutýra, Ph.D.**
- Pracoviště:** 1. interní klinika - kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

TEXT POSUDKU

Dizertační práce čítá celkem 122 stran, 19 tabulek, 16 grafů, 10 obrázků a 158 citací odborné literatury. Vlastní práce je rozčleněna do 7 kapitol, které zahrnují teoretický úvod včetně základních údajů týkající se úvodu, historie, epidemiologie, patogeneze, klinických projevů a diagnostiky systémového lupus erythematoses respektive aterosklerózy.

Dále jsou definovány cíle dizertační práce, uvedeny charakteristiky analyzovaného souboru pacientů, použítá metodika, výsledky a diskuze. Zásadní kapitoly jsou přehledně členěny na řadu podkapitol.

I. Aktuálnost zvoleného tématu práce

Kardiovaskulární onemocnění jsou v rozvinutých zemích jednou z hlavní příčin mortality populace a představují závažný socioekonomický problém. Vysoká mortalita a tady dlouhodobý nepříznivý prognostický dopad na další osud pacientů se systémovými onemocněními pojivové tkáně a kvalitu jejich života jsou důvodem snahy o identifikaci markerů/rizikových faktorů časně aterosklerózy a implementaci diagnostických algoritmů s cílem jejich razantního ovlivnění. K optimalizaci péče o tyto pacienty je nutné analyzovat epidemiologické údaje a prognostické prediktory umožňující implementaci adekvátních terapeutických přístupů v rutinní medicínské praxi pracovišť, které zajišťují péči o pacienty se systémovými onemocněními pojivové tkáně. Výsledky prezentované v dizertační práci derivované ze skupiny pacientů se systémovým lupus erythematoses dispenzarizovaných na III. interní klinice mohou výrazným způsobem ovlivnit další management pacientů s tímto prognosticky a socioekonomicky závažným onemocněním v celorepublikovém měřítku. Proto lze považovat téma dizertační práce za vysoce aktuální.

II. Metodika zpracování

Užité pracovní metody byly velmi dobře zvoleny s logickou návazností, jsou adekvátně rozčleněné i aplikované. Na zvolených metodách výzkumu se ukazuje výborná orientace nejen v problematice diagnostiky akutního srdečního selhání a léčby jednotlivých syndromů, ale také v základních aspektech analýzy klinických dat, organizace a managementu péče o pacienty se systémovými onemocněními pojivové tkáně.

Spis je po formální i vědecko-výzkumné stránce téměř dokonale zpracován a je provázen přehlednou dokumentací s grafy a tabulkami. Jsou zde naprosto zanedbatelné formální nedostatky ve smyslu nečetných překlepů a drobných pravopisných chyb.

Znalosti uchazeče v oblasti revmatologie, dostatečně velký soubor nemocných ve srovnání s literárními daty, erudice a odborné zázemí pracoviště umožnily dosažení pozoruhodných a validních závěrů.

III. Výsledky dizertační práce

Práce přinesla některé prioritní výsledky, mezi které patří jednak prevalence tradičních rizikových faktorů a popis imunologického profilu, typu léčby a aktivity onemocnění ve vztahu k morfologickému markeru časně aterosklerózy – parametru tloušťky komplexu intimy-medie a. carotis communis.

Dále byly v dizertační práci prezentovány některé odlišné epidemiologické aspekty, klinické a laboratorní charakteristiky odvozené ze srovnaných souborů pacientů se systémovým lupus erythematoses a kontrolní skupiny.

Významným nálezem práce je srovnání parametru tloušťky komplexu intimy-medie a. carotis communis ve skupinách s lupus erythematoses a kontrol, přičemž nebyl prokázán statisticky významný rozdíl tohoto parametru mezi pacienty s lupusovou nefritidou a bez ní. Tyto výsledky mohou v konečném důsledku zásadním způsobem přispět ke zlepšení péče o pacienty v rutinní medicínské praxi.

IV. Splnění cíle dizertační práce

Hodnocená dizertační práce jednoznačně splnila stanovené cíle a dokresluje tímto odborné a pedagogické schopnosti uchazeče.

IV. Přínos práce pro společenskou praxi a další rozvoj vědy

Z výsledků dizertační práce jsou evidentní rozdíly ve výskytu jednotlivých rizikových faktorů aterosklerózy, laboratorních markerů endotelové dysfunkce, zánětu s následnými rozdílnými terapeutickými přístupy u hodnocených podskupin pacientů se systémovým lupus erythematoses a kontrol.

I přesto, že nebyl prokázán rozdíl v parametru tloušťky intimy-medie a. carotis communis tak z výsledků hodnoceného souboru vyplývá negativní korelace tohoto parametru s glomerulární filtrací. Dále byly definovány další prognostické prediktory, které specificky reflektují proces endotelové dysfunkce a aterotrombózy pacientů se systémovým lupus erythematoses. Ačkoliv zatím nelze výsledky práce jednoduše zobecnit, tak pravděpodobně v budoucnosti bude otevřena otázka, která skupina pacientů se lupusem erythematoses bude profitovat z časně a velmi agresivní intervence identifikovaných rizikových faktorů

aterotrombózy. Přínos výsledků dizertační práce tkví i v tom, že otevírají prostor pro další výzkum této problematiky a eventuálně intervenční studie a jsou aplikovatelná na většině klinických pracovišť, kde se realizuje komplexní péče o pacienty se systémovým lupus erythematoses.

V. Otázky oponenta

1. Jaká by měla být optimální diagnostická strategie detekce aterosklerózy a predikce klinicky relevantních atherotrombotických komplikací u populace pacientů se systémovým lupus erythematoses?
2. Existuje na základě dostupné evidence v současnosti prostor pro agresivnější terapeutické ovlivnění rizikových faktorů klinických komplikací aterosklerózy – zejména časnější a agresivnější korekci dyslipidémie a arteriální hypertenze pomocí hypolipidemik a hypertenziv – podobně jako například u pacientů s diabetem mellitem nebo v sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění?
3. Je možné na základě dostupné evidence a výsledků dizertační práce (ačkoliv design studie nebyl statisticky modelován na zjištění vlivu terapie na progresi aterosklerózy) adjustovat režim imunosupresivní terapie s ohledem jejich vliv na rizikové faktory a rozsah aterosklerózy?
4. Jak si vysvětlujete negativní korelaci parametru glomerulární filtrace nezávislého na absenci/přítomnosti lupusové nefritidy s markerem časné aterosklerózy – ultrazvukovým parametrem tloušťky komplexu intima-media a. carotis communis?
5. Jaké byly výsledky parametrů reprodukovatelnosti tohoto ultrazvukového parametru (inter a intraindividuální variabilita měření) pro daný soubor a vyšetřujícího?

VI. Doporučení k obhajobě

Uchazeč prokázal nadstandardní vědecko-výzkumné tvůrčí schopnosti a práce splňuje požadavky kladené na dizertaci v daném oboru. Na základě výše uvedeného doporučuji dizertační práci **MUDr. Andrey SMRŽOVÉ “AKCELEROVANÁ ATEROSKLERÓZA U SYSTÉMOVÉHO LUPUS ERYTHEMATODES“** k obhajobě a při splnění všech dalších požadovaných podmínek k následnému udělení titulu Ph.D. ve smyslu § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

V Olomouci dne 24. května 2014


doc. MUDr. Martin HUTYRA, Ph.D.

1. interní klinika - kardiologická, LF UP a FN Olomouc