

Univerzita Karlova
Farmaceutická fakulta
Akademika Heyrovského 1203
500 05 Hradec Králové

Věc: Oponentský posudek na disertační práci Mgr. Karla Hlocha.

Název práce: Vybrané aspekty léčby metotrexátem u pacientů s revmatoidní artritidou.

Školitel: prof. PharmDr. Petr Pávek, Ph.D.; doc. MUDr. Tomáš Soukup (konzultant), Ph.D.; PharmDr. Martin Doseděl, Ph.D. (konzultant)

Vlastní text má 121 stran, literárních odkazů 269, tabulek 13, obrázků 9, seznam zkratk a přílohy.

Cíl práce.

Cílem práce bylo analyzovat vybrané aspekty léčby metotrexátem u pacientů s revmatoidní artritidou (RA) se zaměřením na:

- Výskyt kardiovaskulárních komorbidit, kardiovaskulárních rizikových faktorů a stanovení budoucího kardiovaskulárního rizika pomocí různých skórovacích systémů u pacientů léčených metotrexátem v porovnání s pacienty, u kterých byl metotrexát vysazen z důvodu intolerance nebo nedostatečné účinnosti

- Vliv příjmu kofeinu a bodových mutací vybraných genů pro adenosinový receptor ADORA2A na účinnost léčby metotrexátem stanovenou na základě aktivity onemocnění dle DAS28.

Teoretická část podává podrobný stav současného poznání.

- Popisuje patofyziologii, diagnostiku, hodnocení aktivity a současnou léčbu revmatoidní artritidy.
- V další části se věnuje metotrexátu, jeho farmakokinetice, mechanismu účinku, nežádoucím účinkům léčby a farmakogenetice.
- Dále je popsán vliv revmatoidní artritidy na riziko rozvoje kardiovaskulárních onemocnění. Stanovení kardiovaskulárního rizika u pacientů s revmatoidní artritidou, tradiční rizikové faktory, zánětlivé procesy, změny lipidového spektra, hyperhomocysteinemie.
- V poslední části je diskutován vliv léčby revmatoidní artritidy na riziko rozvoje kardiovaskulárních onemocnění z hlediska léčby: glukokortikoidy, metotrexát, leflunomid, hydrochlorochin, biologická léčba a inhibitory Janus kináz.

Tato část je zpracována pečlivě, přehledně, včetně tabulek a grafů. Podává ucelený pohled na revmatoidní artritidu z pohledu současných znalostí.

Praktická část.

Cílem bylo vyhodnotit, zda pacienti s RA, kteří nejsou léčeni metotrexátem (MTX 0) mají vyšší riziko kardiovaskulárních onemocnění (KVO), než pacienti léčeni metotrexátem (MTX 1) v čase sběru dat. Výskyt KVO byl hodnocen jednak jako celek, ale také jako jednotlivá onemocnění (angína pectoris, infarkt myokardu, městnavé srdeční selhání, arytmie, cévní mozkové příhody, ischemická choroba dolních končetin a náhlá srdeční smrt). Jako sekundární cíl byl hodnocen výskyt KV rizikových faktorů (diabetes mellitus, hypertenze, dyslipidémie, dna, hyperurikémie a metabolický syndrom) a také vliv léčby metotrexátem. Do studie bylo zařazeno 125 pacientů, statisticky bylo hodnoceno 120. Hlavní sledovaný cíl studie složený (AP, IM, městnavého srdečního selhání, arytmií, CMP, PAD nebo náhlé srdeční smrti) se vyskytl u 16 (18,8 %) pacientů ze skupiny MTX 1 a u 14 (40,0%) ze skupiny MTX 0. Porovnáním těchto dvou sledovaných skupin bylo prokázáno statisticky významné relevantní snížení rizika kompozitního cíle o 65 %. Vyhodnocením jednotlivých KVO, pacienti ze skupiny MTX 0 vykázali významné větší výskyt IM (14,3 vs. 3,5 %; $p=0,046$) a arytmií (28,6 % vs. 7,1 %; $p=0,003$). V případě ostatních KVO nebyl pozorován významný rozdíl. Z rizikových faktorů se signifikantně častěji vyskytoval DM u pacientů neléčených MTX. Statisticky významný rozdíl byl také pozorován v případě celkové mortality. Ve skupině MTX 1 byly zaznamenány 4 úmrtí (4,7 %), zatímco ve skupině MTX 0 bylo úmrtí 7 (20 %). U pacientů ze skupiny MTX 1 tak bylo dosaženo 80 % relativního snížení rizika úmrtí v porovnání s pacienty ze skupiny MTX 0.

Vliv příjmu kofeinu a rozdílných genotypů adenosinového receptoru ADORA2A u pacientů s revmatoidní artritidou.

Cílem této práce je stanovit kvantitativní vliv příjmu kofeinu na terapeutický efekt léčby MTX a následně tak na aktivitu RA, měřenou pomocí DAS28, v závislosti na bodových mutacích pro adenosinový receptor ADORA2A.

Do studie bylo zařazeno 185 pacientů. Příjem kofeinu byl u každého pacienta stanoven na základě vyplněného dotazníku na začátku studie. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin na základě týdenního příjmu kofeinu, prahová hodnota byla vypočtena na 700mg/týden. Spolehlivé údaje byly získány od 82 pacientů. Folátovou suplementaci užívali všichni pacienti, a to ve formě 20 mg kyseliny listové následující den po užití MTX. Ve sledovaném období byla průměrná dávka MTX 11,5 mg týdně. V souboru bylo 59 pacientů (72,0 %) s vyšším příjmem kofeinu a 23 (28,0 %) s nižším příjmem. Průměrná aktivita onemocnění dosahovala u pacientů před zahájením léčby MTX v obou skupinách hodnoty DAS28 = 4,5. Pacienti byli rozděleni do kombinace genotypů single nucleotide polymorphism (SNPs). Analýza zachycuje kombinace čtyř SNPů pro adenosinový receptor ADORA2A. Tato studie popisuje souvislosti mezi různými kombinacemi adenosinového receptoru ADORA2A, příjmem kofeinu a hodnotami DAS28, udávající aktivitu u pacientů s RA. Ukázalo se, že vyšší příjem kofeinu, u heterozygotních pacientů některých genů tohoto receptoru, se odráží ve vyšší aktivitě onemocnění, dokonce i u pacientů naivních k léčbě MTX. U pacientů po léčbě MTX s nízkým příjmem kofeinu jsme naopak prokázali alespoň numericky nižší aktivitu onemocnění téměř u všech sledovaných genotypů.

Závěr pro praxi.

Předkládaná práce doporučuje u pacientů s RA, že by neměla být léčba MTX přerušena bez objektivního důvodu. Dále naznačuje jistý trend k nižší aktivitě RA u vybraných genotypů

adenosinového receptoru ADORA2A spolu s nízkým příjmem kofeinu u pacientů léčených MTX.

Práce má limitace, které autor uvádí.

Otázky:

1. Na základě výsledků léčby RA tzv. chorobu modifikujícími antirevmatiky (DMARDs), je stále MTX lékem první volby v klinické praxi?

2. Jak přistupovat k léčbě metabolického syndromu u pacientů s RA?

3. Jaký typ pohybové aktivity byste doporučil u pacientů s RA v prevenci kardiovaskulárních onemocnění?

Závěr.

Jedná se o práci, která je velmi dobře zpracovaná, srozumitelná, aktuální s klinickým dopadem pro léčbu pacientů s revmatoidní artritidou. Má všechny formální náležitosti vyžadované pro řešení vědecké hypotézy. Dokazuje schopnost autora samostatné vědecké práce a kritického zpracování literárních a vlastních poznatků. Přináší některé nové vědecké poznatky. Navíc je to práce u nás prioritní a je základem pro další především prospektivní sledování těchto pacientů. Práce zcela odpovídá požadavkům pro vypracování disertační práce, a proto ji doporučuji k obhajobě před příslušnou komisí.

Disertační práce splnila stanovené podmínky, a proto doporučuji, aby na základě úspěšné obhajoby byl udělen Mgr Karlu Hlochovi akademický titul, Ph.D.

Prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc
přednosta II. interní kliniky MU a FN u sv. Anny v Brně
31.12.2021