

Oponentský posudek

na disertační práci MUDr. Filipa Mála:

Vztah koncentrace C-reaktivního proteinu a koncentrace mědi jako laboratorních markerů zánětu ke klinickým a prognostickým ukazatelům u nemocných s chronickým srdečním selháním ischemické etiologie.

Předložená disertační práce je poměrně strohá, obsahuje celkem 70 stran textu, z čehož 30 stran tvoří seznam použité literatury, takže čistého textu je 40 stran. Disertaci tvoří 3 studie, které spolu tematicky úzce souvisí a do jisté míry na sebe i navazují. Výsledky všech 3 studií byly publikovány, částečně v mezinárodním časopisu s impact faktorem (Int J Cardiol, IF v r. 2007 = 2,234). Seznam použité literatury čítá 102 položek, většina citované literatury je starší než 5 let, jenom 11 citací (tj. něco málo přes 10 %) je mladších než 5 let. S potěšením musím konstatovat, že sice stručný text je napsán přehledně dobrou a srozumitelnou češtinou. Prakticky jsem v něm nenašel žádné gramatické chyby nebo překlepy, což je v dnešní době, bohužel čím dál vzácnější situace.

Všechny tři studie, které tvoří disertační práci, se zabývají zánětlivou reakcí při chronickém systolickém srdečním selhání ischemické etiologie. Chronické srdeční je jediným kardiologickým patologickým stavem, jehož prevalence i incidence rychle narůstá, alespoň v rozvinutém světě. Někdy se dokonce mluví o epidemii 21. století. Souvisí to jednak se stárnutím populace, jednak se stále se zlepšující a účinnější léčbou akutních kardiologických stavů, jako jsou např. akutní koronární příhody, na které dnes nemocní umírají méně často, ale řada z těch, které přežijí, má poškozenou funkci levé srdeční komory a stávají se kandidáty pozdějšího rozvoje chronického srdečního selhání. Proto je dnes srdeční selhání a jeho etiopatogeneze stále více v centru pozornosti kardiologů i kardiologického výzkumu. Po éře hemodynamické představy patofyziologie srdečního selhání dnes dominuje představa neurohumorální. Dysfunkce levé srdeční komory a chronické srdeční selhání vedou k chronické (a proto patologické) aktivaci řady neurohumorálních systémů, z nichž nejdůležitější jsou systém sympatoadrenální (SAS) a renin-angiotenzin-aldosteronový (RAAS). Chronická aktivace těchto systémů vede ke zhoršování komorové dysfunkce a progresi srdečního selhání, což uzavírá vitiis circulosus. Praktické uplatnění této koncepce v klinice vedlo k pozoruhodným výsledkům. Blokáda RAAS inhibitory ACE, blokátory receptorů pro angiotenzin II (sartany) a blokátory receptorů pro aldosteron spolu s blokádou

SAS betablokátory vedla nejenom k významnému symptomatickému zlepšení, ale také k významnému zlepšení prognózy nemocných s chronickým srdečním selháním. Čím dál více se ale ukazuje, že i neurohumorální koncept patofyziologie chronického srdečního selhání je příliš zjednodušený. Vedle neurohumorální aktivace dochází k aktivaci také jiných systémů, např. hemokoagulačního, imunitního a ke generalizované zánětlivé reakci, což vše zjevně hraje v etiopatogenezi chronického srdečního selhání důležitou roli. V kontrastu s neurohumorální aktivací však o aktivaci imunitního systému a generalizované zánětlivé reakci máme daleko méně informací a daleko méně jí rozumíme.

Předložená disertační práce představuje nezanedbatelný příspěvek k této problematice. Napomáhá k podrobnému poznávání patofyziologie chronického srdečního selhání, zejména v oblasti imunitní, zánětlivé reakce. Autor formuloval tři celkem jasné otázky a v celkem třech na sebe navazujících klinických studiích se na ně pokusil najít odpovědi.

- **Otázka č. 1:** Je vztah mezi zánětlivou reakcí, resp. jejími markery, jako jsou CRP, fibrinogen a sérová koncentrace mědi a závažností komorové dysfunkce (ať již systolické nebo diastolické)?

Odpověď zní: ano, markery zánětlivé reakce organismu korelují při chronickém srdečním selhání ischemické etiologie se závažností systolické dysfunkce levé komory (negativní korelace mezi CRP a EF). Zjištěná korelace mezi ukazateli zánětlivé reakce a diastolickou (dys)funkcí levé komory je diskutabilní a její interpretace sporná – viz dále.

- **Otázka č. 2:** Existuje vztah mezi zánětlivou reakcí, resp. jejími markery, zejména koncentrací mědi v séru, a prognózou nemocných s chronickým srdečním selháním ischemické etiologie, vyjádřenou různými konvenčními prognostickými ukazateli?

Odpověď zní: ano, zdá se, že existuje. Byla zjištěna pozitivní korelace mezi sérovou koncentrací mědi a klidovou srdeční frekvencí, která je mohutným nezávislým prediktorem prognózy nemocných se srdečním selháním. Trendy ke korelaci mezi sérovou koncentrací mědi a EF (negativní) a KTI (pozitivní) nedosáhly statistické významnosti.

- **Otázka č. 3:** Má sérová koncentrace mědi u nemocných s chronickým srdečním selháním ischemické etiologie nezávislou prognostickou předpovědní hodnotu?

Odpověď zní: ano, poměrně jednoduché stanovení koncentrace mědi v séru nemocných je nezávislým a poměrně mohutným prediktorem jednorocní mortality a morbiditity těchto nemocných.

Interpretaci výsledků autor diskutuje v závěrečné kapitole disertační práce „Diskuzi“. Podle mého názoru přinesla předložená práce některé zajímavé výsledky, které pomáhají lépe porozumět patofyziologii chronického srdečního selhání a významu zánětlivé reakce při tomto stavu. Některá zjištění nebyla dosud popsána a je možné je považovat za prioritní. Patří mezi ně:

- Zjištění negativního vztahu mezi CRP a systolickou funkcí levé komory vyjádřenou ejekční frakcí.
- Zjištění vztahu mezi sérovou koncentrací mědi jakožto markerem celkové zánětlivé reakce a klidovou srdeční frekvencí jakožto markerem prognózy nemocných s chronickým srdečním selháním.
- Důkaz, že sérová koncentrace mědi je u nemocných s chronickým systolickým srdečním selháním ischemické etiologie nezávislým a poměrně mohutným prediktorem jednorocní mortality a morbidity.

S jedním ze závěrů a jeho interpretací však musím polemizovat. A sice, že se u nemocných s chronickým systolickým srdečním selháním ischemické etiologie podařilo prokázat vztah mezi CRP a diastolickou (dys)funkcí. Myslím, že tato interpretace nalezené pozitivní korelace mezi CRP s poměrem A/E z transmitrální dopplerovské křivky, event. poměrem časově-rychlostních integrálů TVIA/TVIE, není správná. Autor sám jistě dobře ví, jak ošidnými parametry odvozené z transmitrální dopplerovské křivky mohou být, jsa ovlivňovány mnoha jinými faktory než jen plnicím tlakem levé komory a tlakem v levé síni. Nepochybuií o tom, že v souboru nemocných s poměrně těžkou systolickou dysfunkcí LK (průměrná EF = 0,28) s dilatovanou levou komorou (LVDD v průměru 62 mm a LVESD v průměru 54 mm) měla většina nemocných také diastolickou dysfunkci levé komory. Nicméně, průměrná hodnota poměru E/A = 1,68, resp. poměru TVIE/TVIA = 1,88 je nepochybně směsicí hodnot normálních, pseudonormalizovaných, abnormálních až výrazně patologických při restriktivním plnění levé komory. Nelze tedy uzavírat, že pozitivní korelace mezi CRP a např. poměrem E/A znamená, že zánětlivý parametr koreluje se stupněm diastolické dysfunkce levé komory. Je škoda, že diastolická funkce LK nebyla hodnocena tkáňovým Dopplerem (TDI), což je daleko přesnější metoda dooplerovského hodnocení diastolické funkce LK, při které by výše popisované problémy odpadly.

K autorovi a znění textu jeho disertace mám ještě dvě drobné **formulační připomínky**:

- V Úvodu na str. 5 není je nepřesná formulace v patofyziologické definici srdečního selhání. Není úplně přesné, že „...**přes** dostatečné plnění komor dochází k poklesu minutového objemu..“. K tomu dlouho nedochází díky různým kompenzačním mechanismům, a přesto je již přítomno srdeční selhání. Správnější by byla formulace „...srdce není schopno pokrýt potřeby **bez** vzestupu plicního tlaku...!.
- Na str. 26, ale totéž i na str. 32, je v metodických odstavcích špatně definován kardiotorakální index (KTI), když je zde uvedeno, že se jedná o poměr příčného rozměru hrudníku k rozměru srdečního stínu. Je to přesně opačně (hodnoty jsou menší než 1,0).

A nakonec ještě několik drobných **otázek**:

- 1) Byl stanovován C-reaktivní protein běžnou nebo vysoce senzitivní (hs) metodou? V textu jsem to v Metodice nikde nenalezl.
- 2) Proč nebyla k hodnocení diastolické funkce levé komory využita metoda tkáňového Dopplera (TDI)? – viz diskuze výše.
- 3) Kdy bylo ve studii č. 2 prováděno u nemocných stanovení sérové koncentrace mědi – na začátku studie nebo na konci, po 12 měsících. Jinými slovy, byla to studie prospektivní nebo retrospektivní. V odstavci Metodika to není uvedeno, z dalšího kontextu se zdá, že to byla studie retrospektivní a vyplývalo by to i z logiky věci, že na tuto studii navazovala prospektivní studie.

Závěrem:

Konstatuji, že MUDr. Filip Málek splnil podmínky nutné k úspěšnému absolvování postgraduálního doktorského studia a udělení titulu PhD. Prokázal schopnost samostatné vědecké práce, získal zajímavé vědecké výsledky, z nichž některé jsou prioritní, a publikoval tyto výsledky v renomovaném mezinárodním kardiologickém časopise s „impact factorem“.

Doporučuji proto, aby mu byl udělen titul PhD.

V Praze dne 11. července 2008



Prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc., FESC.