

Oponentský posudek doktorské disertační práce MUDr. Filipa Mála „Vztah koncentrací C-reaktivního proteinu a mědi jako laboratorních markerů zánětu ke klinickým a prognostickým ukazatelům u nemocných s chronickým srdečním selháním ischemické etiologie“.

Vypracoval: Prof. MUDr. Karel Horký, DrSc.

Za rozhodující patogenetické mechanismy u chronického srdečního selhání jsou vedle anatomických a funkčních změn kardiovaskulárního aparátu nejčastěji zdůrazňovány aktivace humorálních mechanismů, především sympatoadrenálního a renin-angiotensin-aldosteronového systému. Je předností autora, že obrátil ve své doktorské disertaci pozornost na jiný důležitý systém - účast zánětlivých a imunitních změn u chronického srdečního selhání (CHSS). Jako humorální odezvu těchto změn autor sledoval hladiny CRP, fibrinogenu a dalších proteinů akutní fáze, plazmatické koncentrace mědi a koreloval je s klasickými echokardiografickými projevy systolické a diastolické dysfunkce u nemocných s chronickým srdečním selháním ischemické etiologie, včetně zhodnocení prognostického významu získaných nálezů, především plazmatické koncentrace mědi. Vzhledem k narůstající celosvětové „epidemii“ srdečního selhání jde o závažné a aktuální problematiku.

Podle seznamu publikací disertanta nejde jen o účelový postup ke splnění podmínek pro získání titulu PhD. Těmto „novátorským“ myšlenkám věnoval Dr. Málek několik roků intenzivního klinického výzkumu (přibližně dle publikací od r. 2002). Cíle práce jsou jasně definovány, na položené otázky dává autor odpovědi ve výsledkové části a v souhrnu a závěru práce. Studie zahrnuté do této disertace byly provedeny na kardiologickém oddělení I. interní kliniky a III. interní kardiologické klinice Kardiocentra FNKV.

Výsledky své výzkumné práce ze 3 studií Dr. Málek zhodnotil jejich publikací ve 4 článcích v impaktovaných časopisech (2x jako první autor) a v dalších 9 článcích v časopisech bez IF. Tím splnil nároky na požadovanou publikační aktivitu. Soubor předložených článků svědčí pro intenzivní a cílevědomou výzkumnou práci na tomto, v běžné kardiologické literatuře, málo diskutovaném problému.

Popis studií má jednotnou strukturu, což velmi čtenáři usnadňuje porovnání jejich designu i výsledků. Ve svých studiích autor prokázal významnou korelaci mezi koncentracemi CRP a parametry srdeční funkce (negativní mezi CRP a ejekční frakcí a pozitivní korelaci se stupněm diastolické dysfunkce). Ve druhé studii prokázal disertant korelaci mezi koncentracemi proteinů akutní fáze (CRP, fibrinogenu) a plazmatickou koncentrací mědi jako

jednoho z méně uvažovaných ukazatelů zánětu. Tato koncentrace byla závislá na stupni srdeční insuficience. Zajímavý je také vztah plazmatických hladin mědi ke klidové tepové frekvenci.

Vedle těchto výsledků retrospektivních studií ve třetím prospektivním sledování prokázal Dr. Málek u pacientů s CHSS ischemické etiologie význam hladin mědi pro prognózu onemocnění jako nezávislého prediktoru jednorocní morbidity a mortality nemocných. Autor disertace tedy přinesl řadu originálních poznatků a aspektů do patogeneze a prognózy chronického srdečního selhání ischemické etiologie. Tyto poznatky ve výhledu by mohly přispět i ke změně našich léčebných postupů, podobně jako tomu bylo při objevu SRAA. Disertační práce má klasickou strukturu doktorských disertací s 9 kapitolami (úvod, východiska práce, cíle disertace, vlastní výsledky, diskuse, závěry, souhrn, seznam použité literatury a seznam publikací doktoranda). Je poměrně útlá, má celkem 74 stran, z čehož 28 stran tvoří literární citace. Navíc je psaná s širokým řádkováním (20-21 řádků na stránku - double spaced) a na některých stranách je kapacita stránek využita jen zčásti. Je škoda, že autor jako druhou část nepřiložil svázaný komplet svých separátních výtisků publikací, publikovaných v časopisech s IF. Zvídavějšímu čtenáři by se tak umožnilo podrobnější seznámení s touto velmi zajímavou problematikou. Práce je psána čtivě, hezkou češtinou, bez překlepů, má velmi dobrou grafickou úpravu, snad jen některé tabulky by bylo možné pro přehlednost nahradit dalšími grafy.

K jinak zajímavé a dobře zpracované disertaci mám vedle dříve zmíněných poznámek ještě několik připomínek a dotazů:

- 1) V kapitole diskuse (6 stran) bych předpokládal že bude nejen opakováním výsledků a jejich srovnáním s literárními údaji, ale podrobnějším zamyšlením nad mechanismy vzájemných vztahů, např. koncentrace mědi k tepové frekvenci, vztahu k jiným humorálním mechanismům (např. BNP), upřesnění řetězce dějů od hypoxie přes aktivaci cytokinů až po stimulaci proteinů akutní fáze? Zamyslet se nad možností, zda nalezené změny jsou průvodním jevem nebo zda změny jejich metabolismu mají význam pro patofysiologii CHSS?
- 2) Dochází po zlepšení stavu kompenzace CHSS k ústupu sledovaných ukazatelů a jak rychle?
- 3) V bohatém seznamu 102 literárních citací je jen 11 citací mladších 5 let. Většina citací pochází z poloviny 90. let, což je překvapující, protože nejde o historický přehled, ale o velmi aktuální téma, které by vyžadovalo spíše diskutovat recentní poznatky.

- 4) V práci byly využívány metody klinické, laboratorní, echokardiografické, statistické.
Jaký je podíl autora disertace na jednotlivých postupech?

Závěry:

Na předložené disertaci si cením zvolenou, málo diskutovanou originální tematiku podílu zánětlivých a imunitních procesů , včetně koncentrace mědi, na stupni CHSS. Autor prokázal schopnost samostatné vědecké práce a zpracování jejich výsledků až do fáze publikací v impaktovaných časopisech. Přispěl k obohacení našich poznatků v oblasti patofyziologie srdečního selhání s výhledem možného terapeutického využití těchto poznatků v budoucnosti. Doporučuji proto, aby Oborová komise pro fyziologii a patofyziologii člověka po úspěšné obhajobě udělila MUDr. Filipu Málkovi vědeckou hodnost „philosophiae doctor“ se zkratkou PhD za jménem.

V Praze, dne 17.7. 2008.



Prof. MUDr. Karel Hoříký, DrSc.,

II. interní klinika kardiologie a angiologie

1.LF UK a VFN, Praha

U nemocnice 2, 128 08 Praha 2