

## OPONENTSKÝ POSUDEK

doktorské disertační práce MUDr J. Krupičky

### **Léčba srdečního selhání řízená podle natriuretického peptidu typu B**

Doktorská disertační práce má 52 stran včetně 67 literárních citací, 10 obrázků a 5 tabulek. Jejím podkladem jsou dvě originální publikace v časopise s impakt faktorem, u obou prací je Dr. Krupička prvním autorem.

Disertační práce byla vypracována na vynikajícím klinickém pracovišti, které má dlouholetou tradici ve výzkumu humorálního ovlivnění srdeční funkce. Je věnována velmi aktuálnímu problému současné kardiologie – léčbě srdečního selhání. Je nutno si uvědomit, že úmrtnost na kardiovaskulární choroby v rozvinutých zemích představuje více než 50% celkové mortality. Nemocných se srdečním selháním přitom v posledních letech neustále přibývá a to nejen s prodlužující se průměrnou délkou života, ale také s úspěšnou léčbou akutních koronárních syndromů. Je proto pochopitelné, že zájem kardiologů o efektivní terapii těchto závažných stavů neustále stoupá. Možnost využít sledování plasmatické koncentrace natriuretických peptidů jako ukazatele úspěšnosti použitých léčebných postupů se jeví jako jedna ze slibných cest.

V krátké úvodní kapitole autor vysvětluje důvody, které ho vedly ke studiu uvedené problematiky. V teoretické části disertace jsou pak uvedeny základní biochemické, biologické a fyziologické vlastnosti natriuretických peptidů a jejich možná úloha v diagnose a prognose srdečního selhání. Autor stručně shrnuje výhody, pro které by natriuretické peptidy mohly být využity k posouzení účinnosti terapie srdečního selhání. Ve vlastní práci autor testuje v podstatě dvě hypotézy: (i) terapie, směřovaná k nízké hladině natriuretických peptidů zlepší prognosu nemocných a (ii) krátkodobá fyzická zátěž u zdravých jedinců zvýší plasmatické hladiny natriuretických peptidů. Tomu odpovídá i členění práce do dvou kapitol.

V první z nich představuje autor studii OPTIMA, jejímž cílem bylo prokázat pozitivní vliv léčby srdečního selhání, řízené dle plasmatických hladin natriuretického peptidu B (BNP), na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Do studie bylo zařazeno celkem 52 pacientů s chronickým srdečním selháním; ti byli randomizováni na skupinu, u které byla léčba řízena

dle plasmatické hladiny BNP a na skupinu nemocných, u kterých byla léčba řízena standardním klinickým postupem. Obě skupiny se významně nelišily v základních demografických a klinických parametrech. Pacienti byli sledováni ve 3 měsíčních intervalech s průměrnou dobou 16 měsíců. Plasmatické hodnoty BNP byly měřeny metodou chemiluminiscenční imunoanalýzy. Bylo zjištěno, že ve skupině s BNP bylo v průběhu studie méně kardiovaskulárních příhod (úmrť, hospitalizace, zhoršení stavu), avšak rozdíl nebyl statisticky významný. Autor si je plně vědom limitů studie, daných především malým počtem pacientů.

Cílem druhé studie bylo zjistit, zda ke změně plasmatických koncentrací BNP dojde u zdravých jedinců po krátkodobé maximální zátěži. Ve skupině bylo 15 dobrovolníků o průměrném věku 31 let, kteří podstoupili spiroergometrické vyšetření s počáteční zátěží 100 W, která byla každé 2 minuty zvýšena o 50 W. Před zahájením cvičení a v jeho průběhu byla sledována spotřeba kyslíku a další respirační parametry. Rozdíl mezi plasmatickými hladinami BNP před zátěží a bezprostředně po ní byl statisticky vysoce významný; tento vzestup však nedosáhl patologických hodnot. Autor se domnívá, že vzestup je pravděpodobně způsoben vyplavením zásob BNP z myocytů, ne jeho syntézou *de novo*.

K práci mám tyto otázky a připomínky:

- (i) V diskusi k výsledkům studie OPTIMA je uvedeno, že se shodují s multicentrickou studií TIME-CHF; jak se obě studie lišily a v čem je prioritní přínos výsledků disertace;
- (ii) jaký je autorův názor na praktický význam stanovení BNP a NT-proBNP pro terapii a prognosu u srdečního selhání;
- (iii) v úvodu práce jsou uvedeny hypotézy a cíle práce; konciznosti disertace by prospělo, kdyby byly ve stejném pořadí v závěru zhodnoceny;
- (iv) z formálních nedostatků je možno uvést: na str. 15 jsou použity dvě různé velikosti písma, na str. 18 chybí letopočty u citovaných prací (Mudroch et al., Troughton et al.), na str. 39 má být „laboratorní potkan“, souhrny by bylo lépe uvést na konci jednotlivých kapitol, v seznamu vlastní literatury nemají být abstrakty.

## Závěr

Disertační práce přináší zajímavé výsledky z velmi aktuální oblasti současné kardiologie; stěžejní nálezy byly publikovány v časopise s impakt faktorem. Autor prokázal výbornou orientaci v nelehké problematice; jeho výsledky jsou dobrým teoretickým východiskem pro klinickou praxi. Z uvedených důvodů doporučuji, aby práce byla přijata jako podklad pro udělení titulu Ph.D v oboru fyziologie a patofyziologie člověka.

30.12.2009

Prof. MUDr. B. Ošťádal, DrSc