

## Oponentský posudek disertační práce

### **Autorka:**

MUDr. Mária Luchavová

### **Název práce:**

„Cirkadiánní rytmus parathormonu a kostní remodelace:  
implikace pro léčbu osteoporózy teriparatidem (parathormon /1-34/).“

Disertační práce je předkládána k obhajobě v rámci ukončení doktorského studijního programu Biomedcína ve studijním oboru Fyziologie a patofyziologie člověka. Práce byla vypracována pod odborným vedením MUDr. Víta Zikána, PhD. Tematicky navazuje na úspěšnou badatelskou činnost III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v oblasti osteoporózy.

Disertační práce řeší problematiku odezvy kostních buněk u pacientek s postmenopauzální osteoporózou v závislosti na denní době podání teriparatidu (TPTD). Z farmakologického pohledu je sledovaná tematika významná tím, že řeší otázky chronofarmakologie, která studuje vliv látek na biologické rytmy, ale také působení periodických rytmů na terapeutické, případně toxikologické působení léčiv.

TPTD je rekombinantní technologií získaná část parathyroidálního hormonu, který byl v roce 2003 autorizován pro léčení postmenopauzální osteoporózy. Léčivo má komplexní působení a kromě osteoblastů ovlivňuje mj. vstřebání kalcia z potravy a snižuje jeho eliminaci močí.

Ve výběru cíle práce vycházela autorka z vybraných poznatků chronofarmakologie osteoporózy, např. z vlivu suplementace vápníkem, ovlivnění fosfátového metabolismu, terapie růstovým hormonem, kalcitoninem a parathormonem. Logickým důsledkem byl výběr vlivu různé denní aplikace TPTD na odezvu kostních buněk u pacientek s postmenopauzální osteoporózou. Tato tematika nebyla dosud sledována. Problematika je aktuální s ohledem na

význam osteoporózy a její komplikace ve vyspělých zemích i České republice. Práce je sestavena standardním způsobem, Ve velmi podrobném literárním úvodu je shrnut současný stav problematiky a v experimentální části je podrobně rozvedena metodika, výsledky, diskuse a závěr. Literatura obsahuje 184 citací. Disertační práce je doplněna dvěma primárními publikacemi, které jsou jejím obsahovým základem.

Do prvního klinického hodnocení bylo zařazeno na základě podrobného protokolu 14 žen s postmenopauzální osteoporózou kterým byl TPTD aplikován buď ráno, nebo večer. Výsledky ukazují výrazné ovlivnění cirkardiálních rytmů markerů kostní remodelace, ionizovaného kalcia a endogenního parathormonu.

Druhá práce shrnuje výsledky klinického hodnocení 52 nemocných, které byly randomizovány do dvou skupin s ranním a večerním podáváním TPTD. Z metodické části práce je zřejmé, že byly použity aktuální klinické i laboratorní metody hodnocení osteoporózy. Podmínky klinického hodnocení byly přesně definovány a získané výsledky precizně zhodnoceny statistickými metodami. Výsledky studovaných souborů nemocných ukazují, že odezva kostních buněk na léčbu TPTD závisí na denní době aplikace TPTD a jsou v souladu se stanovenou hypotézou. Oceňuji kvalitu formálního zpracování disertační práce. Cíl práce byl splněn, získané výsledky lze považovat za nové vědecké poznatky. Jsou dokumentovány publikacemi uveřejněnými v impaktovaných časopisech.

Navrhuji, aby se v průběhu obhajoby autorka vyjádřila k následujícím otázkám:

Výsledky ukazují, že denní doba aplikace TPTD může být důležitá pro dlouhodobou účinnost a bezpečnost léčby osteoporózy. Jaký by mohl být postup dalšího klinického hodnocení. Jaká složka poměru benefit/riziko, vyplývající z chronofarmakologických rozdílů působení TPTD by mohla být spíše ovlivněna.

Disertační práce prokazuje předpoklady autorky k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.

V Praze dne 20. září 2012

Prof. MUDr. František Perlík, DrSc.