

Oponentský posudek na disertační práci MUDr. Miloše Kubánka

Přínos stanovení neurohumorální aktivace pro monitoraci léčby chronického srdečního selhání.

Práce se zabývá zajímavým aktuálním tématem neurohumorální aktivace se zaměřením na natriuretické peptidy pro racionální léčbu pacientů s chronickým srdečním selháním.

Práce, včetně tabulek, literatury a příložených originálních prací má 79 stran. Je přehledně dělena na úvod, přehled literárních poznatků o patofyziologii srdečního selhání se zaměřením na jednotlivé neurohumorální systémy: sympatoadrenální, renin-angiotenzin-aldosteronový, vazopresin, endotelinový systém, natriuretické peptidy a cytokinový systém. Dále rozebírá vztahy natriuretických peptidů BNP a NT-proBNP k hemodynamice srdečního selhání, k prognóze a k monitoraci léčby. Následuje vlastní práce s definicí dvou hlavních cílů: vztah parametřů neurohumorální aktivace k plicní hypertenzi a změny neurohumorální aktivace během resynchronizační léčby. V metodice je využito stanovení těchto neurohumorálních parametrů: BNP, NT-proBNP, big endotelin a rovněž interleukin 6, který je zmíněn v první originální práci.

Práce obsahuje 4 obrázky, 7 tabulek, 90 citací, z toho 1 vlastní citace. Součástí předkládané práce jsou 4 přílohy- originální články autora k dané problematice: The value of B-type natriuretic peptide and big endothelin-1 for detection of severe pulmonary hypertension in heart transplant candidates (Eur Journal Heart Fail), Decrease in plasma B-type natriuretic peptide early after initiation of cardiac resynchronisation therapy predicts clinical improvement at 12 months (Eur J Heart Fail), Aktivace cytokinového systému u chronického srdečního selhání (Cor et Vasa 2003) a N-terminální proBNP u nemocných s pokročilým srdečním selháním: význam pro neinvazivní odhad hemodynamického stavu (Cor et Vasa).

Autor se zabývá velmi aktuálním tématem v oblasti srdečního selhání a to využitím neurohumorální aktivace k bližší charakteristice pacientů a zejména vztahem k resynchronizační terapii, která je v posledních letech novou perspektivní nefarmakologickou léčbou srdečního selhání. Neinvazivní sledování je vždy přínosné pro pacienty, tím, že je nezatěžuje a proto velmi hodnotím snahu autora využít hodnot BNP a big endotelinu k odhadu hemodynamického stavu pacientů se srdečním selháním.

V první klinické studii je sledováno 43 pacientů s těžkou plicní hypertenzí (40 mm Hg MPAP), kteří v intervalu 3-4 měsíce podstoupili opakovaně pravostrannou katetrizaci. Celkem je hodnoceno 124 vyšetření. Těžká plicní hypertenze byla spojena s významně zvýšenými hodnotami BNP a lehce vyššími hodnotami big endotelinu. Byly nalezeny statisticky významné korelace mezi delta BNP a delta PCWP a MPAP. Nízké hladiny BNP méně než 67 pg/ml vyloučily přítomnost těžké plicní hypertenze se 100% senzitivitou a 34% specificitou. Vzestup BNP o více než 30 pg/ml u pacientů s MPAP méně než 40 mm Hg detekoval vznik těžké plicní hypertenze se 100% senzitivitou a 80-88% specificitou. Opakované stanovení BNP by v této podskupině omezilo nutnost pravostranné katetrizace na 12-20%.

Druhá klinická studie sledovala význam NT-proBNP pro neinvazivní odhad hemodynamického stavu u potenciálních kandidátů transplantace srdce. Hodnota NT-proBNP nižší než 155 pmol/l při jednorázovém stanovení svědčila pro PCWP nižší než 20 mm Hg se senzitivitou 87% a specificitou 50%. Při opakovaném vyšetření u 40 pacientů změna méně než 14 pmol/l nebo méně než 17% predikovala absenci významného vzestupu PCWP.

Třetí práce sledovala změny BNP a big endotelinu po 3 měsících resynchronizační léčby. Do studie bylo zařazeno 43 pacientů. Po 3 měsících došlo ke statisticky významnému poklesu obou působků. Při multivariantní analýze byla nejsilnějším prediktorem pro identifikaci responderů procentuální změna BNP po 3 měsících léčby, následovaná změnou EF LK.

Z uvedených výsledků vyplývá, že pro neinvazivní odhad plicní hypertenze je lepší stanovení natriuretických peptidů. Jednorázové stanovení nedává spolehlivý odhad, naopak sledování změny hladiny natriuretických peptidů při znalosti vstupní hemodynamiky umožnilo odhadnout další vývoj.

Hlavním přínosem práce je použití opakovaného stanovení natriuretických peptidů u kandidátů srdeční transplantace, kde by toto vyšetření mohlo snížit potřebu invazivního vyšetření pravostrannou katetrizací.

Při sledování výsledků resynchronizační terapie predikoval pokles BNP po 3 měsících příznivý vývoj onemocnění. Tento přístup umožňuje identifikovat pacienty, kteří vyžadují pečlivé sledování a mají zvýšené riziko další progresse onemocnění.

K práci bych měla následující dotazy:

1. Ve Vaší práci sledujete v kapitole 1 a 3 hladiny BNP, v kapitole 2 hladiny NT-proBNP. Domníváte se, že stanovení BNP a NT-proBNP je klinicky stejně přínosné?
2. Hladiny NT-proBNP mohou být ovlivněny ledvinnými funkcemi. Při snížení ledvinné clearance dochází ke zvyšování hladin NT-proBNP. Ovlivnily ledvinné funkce ve Vašem souboru hladiny NT-proBNP?
3. Používáte vývoje hladin BNP (NT-proBNP) jako jednoho z indikátorů srdeční transplantace?

V souhrnu hodnotím práci jako zajímavou, po formální stránce velmi dobře provedenou, která se zabývá aktuální tematikou v kardiologii. Vysoce hodnotím publikační aktivitu autora, který k dané problematice předkládá 2 články v European Journal of Heart Failure, kde je prvním autorem.

Disertační práce splnila svůj cíl a na základě toho doporučuji disertační práci k obhajobě a autorovi udělení akademického titulu doktor ve zkratce Ph.D.

V Brně 4.4.2003

Prof.MUDr.Lenka Špinarová, Ph.D.,FESC.
I.interní-kardioangiologická klinika
LF MU Brno

