

Oponentský posudek na disertační práci MUDr. Filipa Málka

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

Chronické srdeční selhání je klinický syndrom, kdy dochází nejenom k aktivaci vazokonstrikčních a vazodilatačních působků, ale také k ovlivnění imunitních mechanismů a cytokinů: interleukinů 6 a 8, TNF alfa a solubilních adhezivních molekul. Práce se zabývá sledováním C-reaktivního proteinu, fibrinogenu a koncentrací mědi.

Práce, včetně tabulek, literatury a příložených originálních prací má 74 stran. Je přehledně dělena na úvod, přehled literárních poznatků o patofyziologii srdečního selhání se zaměřením na imunitní systém, úlohu proteinů akutní fáze u infarktu myokardu a srdečního selhání, a zejména na význam mědi v patofyziologii srdečního selhání. Vztah mědi k patofyziologickým mechanismům u chronického srdečního selhání může být realizován přes enzym dopamin hydroxylázu (jehož je měď součástí), a který se podílí na přeměně dopaminu na noradrenalin. Zvýšené koncentrace mědi v séru mohou být známkou zvýšené aktivity tohoto enzymu a nepřímým ukazatelem zvýšené syntézy katecholaminů. Další možností je změna koncentrace ceruloplasminu, který je hlavním transportním proteinem pro měď. Jeho zvýšení u srdečního selhání může být způsobeno sníženou degradací při kongesci a hypoperfuzi jater nebo naopak zvýšenou syntézou u oxidativního stresu.

Následuje vlastní práce s definicí tří hlavních cílů: zjistit, zda koncentrace C-reaktivního proteinu, fibrinogenu a mědi koreluje u pacientů s chronickým srdečním selháním ischemické etiologie s parametry systolické a diastolické dysfunkce levé komory, dále zjistit, zda u těchto pacientů korelují sérové koncentrace mědi s prognostickými ukazateli a konečně zjistit, zda-li má stanovení koncentrací mědi význam pro předpověď jednoleté mortality a morbidit.

Práce obsahuje 5 grafů, 7 tabulek, 102 citací, z toho 2 vlastní citace. Součástí předkládané práce jsou také vlastní práce autora: v časopise s IF celkem 4, z toho 2x jako prvoautor (Int J Cardiol): Serum copper as a marker of inflammation in prediction of short term outcome in high risk patients with chronic heart failure a Correlation of the functional liver mass as assessed with C-methacetin breath test with left ventricular ejection fraction and left atrial diameter in patients with chronic heart failure. Dále je doloženo 9 publikací jako prvoautor v časopisech bez IF. O bohaté publikační aktivitě autora svědčí dalších 8 publikací domácích a zahraničních, které nemají přímou souvislost s disertací.

V první klinické studii je sledováno 38 pacientů s chronickým srdečním selháním, déle než 3 měsíce po infarktu myokardu s ejekční frakcí méně než 35%. Byly stanoveny plazmatické koncentrace C-reaktivního proteinu (CRP), fibrinogenu a mědi. Bylo provedeno echokardiografické vyšetření se změřením velikosti levé síně, komory, stanovením ejekční frakce a posouzení diastolické funkce analýzou transmitrálního průtoku: E/A, TVIE/TVIA a IRT. Průměrné hodnoty CRP převyšovaly normu, průměrné hodnoty fibrinogenu a mědi byly v rozmezí normy. Byly zjištěny statisticky významné korelace mezi CRP a ejekční frakcí LK ($r = -0,38$, $p < 0,05$), CRP a E/A ($r = 0,43$, $p < 0,01$), CRP a TVIE/TVIA ($r = 0,45$, $p < 0,01$) a CRP a IRT ($r = -0,51$, $p < 0,001$). Koncentrace mědi jen volně korelovaly s E/A ($r = 0,32$, $p < 0,05$) a IRT ($r = -0,38$, $p < 0,05$). Koncentrace fibrinogenu nedosáhly statisticky významné korelace s žádným z uvedených parametrů. Významné však byly korelace mezi jednotlivými biochemickými parametry: měď vs CRP ($r = 0,8$, $p < 0,001$) a měď vs fibrinogen ($r = 0,55$, $p < 0,001$).

Druhá klinická studie sledovala 64 nemocných se symptomatickým chronickým srdečním selháním na podkladě ischemické choroby srdeční s dysfunkcí levé komory. Bylo srovnáno 30 pacientů, kteří v průběhu ročního sledování buď zemřeli nebo byli hospitalizováni oproti

34 pacientům, kteří přežívali bez nutnosti hospitalizace. Mezi skupinami byly nalezeny statisticky významné rozdíly v koncentraci mědi, ejekční frakci levé komory, kardiotorakálním indexu a tepové frekvenci. Byla zjištěna významná korelace mezi koncentrací mědi a tepovou frekvencí ($r=0,605$, $p<0,001$), korelace mědi s ejekční frakcí a kardiotorakálním indexem byly volné a nedosáhly statistické významnosti ($r=-0,222$ a $r=0,230$). Sérové koncentrace mědi byly významně vyšší u pacientů s pokročilým srdečním selháním než u těch, kteří měli mírnou insuficienci.

Ve třetí práci bylo sledováno 60 pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním ischemické etiologie s dysfunkcí levé komory. První skupinu pacientů tvořilo 30 jedinců s akutní dekompenzací chronického srdečního selhání, druhou skupinu tvořilo 30 stabilních pacientů, kteří byli sledováni ambulantně. Obě skupiny byly prospektivně sledovány, primárním výsledkem bylo úmrtí a/nebo hospitalizace pro srdeční selhání za 12 měsíců. Pacienti s akutní dekompenzací měli průměrnou dobu do úmrtí 279,4 dne vs 351,7 dnů u pacientů ambulantních ($p<0,0001$). U celého souboru byla doba do úmrtí významně ovlivněna kardiotorakálním indexem, u pacientů s akutní dekompenzací věkem, u ambulantních end-diastolickým rozměrem levé komory (obojí $p<0,05$). Doba do kombinovaného ukazatele hospitalizace nebo úmrtí byla v celém souboru významně ovlivněna koncentrací mědi ($p<0,0001$).

Z uvedených výsledků vyplývá, že sledování CRP a mědi má význam pro stratifikaci rizika a prognózu pacientů se srdečním selháním ischemické etiologie. Byly nalezeny korelace mezi plazmatickou koncentrací mědi a některými echokardiografickými parametry a tepovou frekvencí. Koncentrace mědi byly také vyšší u těžších pacientů a byly shledány nezávislým prediktorem jednoleté mortality a morbidity u těchto pacientů.

K práci bych měla následující dotazy:

1. Ve Vaší práci se zabýváte stanovením plazmatických koncentrací mědi u pacientů s chronickým srdečním selháním na podkladě ischemické etiologie. Existují nějaká data o úloze mědi u pacientů se srdečním selháním neischemické etiologie?
2. Mohou plazmatické koncentrace mědi kolísat podobným způsobem jako hladiny natriuretických peptidů v závislosti na léčbě chronického srdečního selhání? Mělo by tedy smysl opakované stanovování plazmatických koncentrací?
3. Mělo by dle Vašeho názoru smysl snižovat plazmatické koncentrace mědi u pacientů s chronickým srdečním selháním?

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 International Journal of Cardiology, kde je prvním autorem a 2 články, kde je spoluautorem – International Journal of Cardiology a European Heart Journal.

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 25.6.2008

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

