

Karlova univerzita v Praze  
Lékařská fakulta v Hradci Králové  
Vědecké oddělení  
Hradec Králové

Ostrava, 1.2.2006

**Věc:** Oponentský posudek dizertační práce MUDr. Cermanové

**Oponovaná práce:**

**Klinické konsekvence extrakorporální eliminace LDL-cholesterolu**

**Autor:** MUDr. Melanie Cermanová,  
II. interní klinika,  
Oddělení klinické hematologie  
LF UK a FN  
Hradec Králové

**Oponent:** MUDr. Jan Pták, Ph.D.  
Fakultní nemocnice s poliklinikou  
Krevní centrum  
Ostrava

**Základní charakteristika práce:**

Zvolené téma dizertační práce je vysoce aktuální a obsah práce bude přínosem pro budoucnost léčby hyperlipidemií a jejich klinických důsledků nejen pro pracoviště v České republice ale i v zahraničí.

Finanční náročnost této léčby způsobuje i v rámci doposud publikovaných výsledků absenci větších souborů pacientů tímto způsobem léčených. Proto je tato dizertační práce pro tuto, v České republice novou, léčebnou metodu dalším přínosem.

Problematikou extrakorporální eliminace LDL cholesterolu se pracoviště autorky zabývá jako jediné v České republice řadu let, nové poznatky vyplývající z této práce budou proto zcela jistě přínosem pro práci dalších nově vzniklých pracovišť, která se budou touto léčbou hypercholesterolemie zabývat a která nemají takto rozsáhlé zkušenosti.

Autorka práce zvolila pro vyhodnocení léčby LDL-hypercholesterolemie účtyhodnou paletu laboratorních vyšetření, která umožnila všestranné zhodnocení této léčby. Jako žádoucí hodnotím rozdělení práce na část převážně technickou, zabývající se aspekty transfuziologickými a část vyhodnocující některé ukazatele aktivity aterogeneze.

**Hlavní cíle dizertační práce** byly tyto:

- a) Vyhodnotit některé technické parametry, účinnost a bezpečnost LDL-aferez
- b) Posoudit dynamiku a vzájemné vztahy některých ukazatelů aktivity aterogeneze

**Nejdůležitější výsledky** jsou tyto:

Bylo prokázáno, že tato modifikace imunoadsorpce LDL-částic účinně a selektivně eliminuje LDL-cholesterol a Lp(a). Změny dalších vyšetřovaných laboratorních ukazatelů, kromě poklesu hemoglobinu a hematokritu, které mohou z dlouhodobého hlediska vést k sideropénii, nemají zásadní klinický význam.

Kolony LDL-Lipopak byly z dlouhodobého hlediska spolehlivým a bezpečným typem adsorbentů s relativně stabilní efektivitou i selektivitou imunoadsorpce v průběhu užívání. Tento náález je jak z hlediska vyšetřovaného objektu, tak i z hlediska použité metodiky unikátní.

Ve světovém měřítku byla poprvé byla hodnocena dynamika selektivních adhezních molekul během imunoadsorpce LDL-cholesterolu. Dynamika MCP-1 nebyla popsána ani žádné jiné z metod extrakorporální eliminace LDL-cholesterolu, stejně tak jako dynamika CD40L a solubilního endoglinu. Poprvé byl vyšetřován vliv LDL-imunoadsorpce na koncentrace neopterinu v moči a séru a na mikrovaskulární permeabilitu pro albumin.

Cíle práce byly zcela splněny. Byly získány některé unikátní výsledky, uvedené výše.

**Připomínky k práci, nedostatky a návrhy na další výzkum:**

- Je zde diskrepance mezi popisy obou souborů. V prvním je 9 pacientů a ve druhém 10 pacientů, následně je uvedeno, že filtrační metodou byli léčeni 2 pacienti. Předpokládám, že je to způsobeno vyloučením jednoho pacienta s původního souboru, tato skutečnost není v úvodu jednoznačně uvedena, vyplývá až z následného textu.

- Tabulka č. 2 popisuje pouze klinickou charakteristiku pacientů léčených imunoadsorpcí (9 pacientů, z nich 1 byl ze studie vyřazen) a neuvádí údaje pacientů léčených metodou filtrační.

- V technické části je uvedeno, že bylo použito spolehlivé zajištění nesrážlivosti krve požitím kombinace roztoku ACD-A a heparinu. Bylo provedeno ověření této spolehlivosti kontrolním vyšetřením APTT po ukončení výkonů?

- Pro léčbu LDL-imunoadsorpce bylo použito odlišné zajištění antikoagulace nežli pro metodu filtrační. Proč autorka ne zvolila stejné schéma pro obě léčebné metody?

- Na str. 44 dr.Cermanová udává, že metoda LDL-imunoadsorpce i metoda filtrační eliminace mají obdobnou efektivitu. Zde bych očekával odkaz na literární zdroj či na vlastní zkušenost autorky.

- Na str. 52. je uvedeno vyloučení jednoho pacienta za zpracovávaného souboru pacientů. Kolik léčebných výkonů bylo provedeno u tohoto pacienta než byl vyloučen, jak dlouho byl léčen a zda je ještě léčen?

- Na str. 62 je uvedeno, že během léčby bylo celkem vyřazeno z používání 15 párů imunoadsorpčních kolon. Jaké byly důvody pro jejich vyřazení, když jedním z výsledků práce byl průkaz stálé adsorpční efektivity kolon? Bylo sledováno, kterou kolonou byl předchozí výkon ukončen a kterou kolonou byl následný výkon zahájen aby byla zajištěna stejná využitelnost obou kolon v páru v případě, že byl pro jednu léčebnou proceduru zvolen lichý počet chromatografických cyklů?

- Na str. 78 v úvodu kapitoly 3.5.2.2. autorka uvádí, že pro účely vyšetření močového neopterinu a mikroalbuminurie byl použit soubor pacientů léčených jak LDL-imunoadsorpcí, tak filtrací. Proč nehodnotila autorka laboratorní výsledky obou těchto léčebných metod zvlášť, tak jako to udělala u vyhodnocení některých výsledků vyšetření v kapitole 3.5.2.3. zvlášť pro imunoadsorpční kolony LDL Lipopak a zvlášť pro filtry Evaflux?

- Jsou-li ve zkoumaném souboru pacienti léčení dvěma odlišnými eliminačními metodami, navíc s různou metodou zajištění antikoagulace, proč autorka nevyhodnotila výsledky vyšetření u těchto dvou skupin především zvlášť a v návaznosti souhrnně. Tuto možnost použila jen v tabulce č. 21.

## Z á v ě r :

Jde o dobrou dizertační práci. Splňuje kladené požadavky. Řeší velmi aktuální tematiku, významnou pro další rozvoj vědy i společenskou a klinickou praxi. Vědecké vyhodnocení výsledků je provedeno odpovídajícím způsobem. Z výsledků jsou vyvozeny správné závěry. Práce je dobře dokumentována, sepsána dobrou češtinou, graficky na odpovídající úrovni.

Diskutabilní je podle mého soudu pravděpodobně zbytečné zařazení dvou pacientů léčených odlišným způsobem. Celkový počet osmi pacientů by byl při uvedeném počtu výkonů s přihlédnutím k ekonomické náročnosti léčby pro statistické zpracování postačující. Pominu-li tuto skutečnost, disertační práce až na drobné nedostatky zcela **splnila svůj cíl**.

Práce vyhovuje všem předpisům pro dizertační díla. Proto navrhuji tuto práci přijmout a dr. Cermanové udělit vědeckou hodnost Ph.D.

V Ostravě, 20.ledna 2006

MUDr. Jan Pták, Ph.D.