

## **Oponentský posudek**

**na dizertační práci MUDr. Gabriely Štěrbákové: „Patogeneze aortální stenózy. Možnosti medikamentózního ovlivnění progresu aortální stenózy“.**

### **Rozbor práce:**

Dizertační práce má 97 stran a 7 příložených vlastních kompletních odborných prací k dané tématice. Text je doplněn 23 obrázky a 16 tabulkami. V úvodu je detailně zpracovaná problematika aortální sklerózy a stenózy a všechny současné poznatky o etiologii a patogenезi aortální stenózy včetně genetických aspektů a kalcium-fosfátového metabolismu. Jsou uvedeny a citovány všechny doposud provedené studie o medikamentózním ovlivnění aortální stenózy. Celkem je citováno 160 prací.

Aortální stenóza je téma velmi aktuální v kardiologii, jde o nejčastější získanou vadu srdeční ve vyspělých zemích. Jedná se o studii, kterou započala školitelka (doc. K. Linhartová) v r. 2005-2006 v rámci grantového projektu IGA MZ NR 8306-5. Tato studie je registrována v systému National Institutes of Health a FDA Clinical Trials.

Dizertační práce má dvě části:

1. **Prospektivní studie**, která sleduje pacienty s aortální sklerózou, s aortální stenózou a kontrolní skupinu bez aortálního poškození. Všichni zařazení pacienti (n=294) měli potvrzenou ischemickou chorobu srdeční. V této části je sledována progresse kalcifikace aortální chlopně a jsou hledány její prediktory. Je sledován vývoj KV rizikového profilu během 30 měsíců a posouzena symptomatologie a další sledované hemodynamické a laboratorní parametry u nemocných před a po náhradě aortální chlopně pro stenózu.

Metodika je pečlivě a přesně zpracovaná, všechny použité laboratorní, echokardiografické i RTG (multidetektorová výpočetní tomografie) vyšetřovací metody jsou detailně popsány včetně použitých přístrojů. Byly použity standardní i nadstandardní statistické metody zpracování (Kaplan Meierova analýza přežívání, univariátní i multivariátní analýzy aj.). Všechny vytýčené a konkrétně naformulované cíle studie byly splněny. Výsledky byly zpracovány celkem u 75% souboru (n=221).

Výsledky jsou velmi názorně a podrobně řazeny do tabulek a graficky zpracovány na vysoké úrovni. Jsou diskutovány a porovnávány s dosavadními studiemi a poznatky. Z výsledků mne zaujalo, že progresse kalcifikace aortální chlopně nebyla ovlivněna žádným kardiovaskulárním ani metabolickým parametrem, ale pouze objemem kalcia v chlopni u nemocného při vstupu do studie.

2. **Retrospektivní pilotní studie** byla provedena u pacientů s aortální stenózou léčených bisfosfonáty. Do této části bylo vybráno původně 308 nemocných, ale ve finále bylo zařazeno podle přesně definovaných zařazovacích a vyřazovacích kritérií 103 pacientů s aortální stenózou, 27% z nich mělo léčenou osteoporózu bisfosfonáty. Jde o první sledování vůbec, zda léčba osteoporózy by mohla ovlivnit progresi aortální stenózy. Léčba bisfosfonáty byla v této retrospektivní studii v nezávislé asociaci s pomalejší progresí kalcifikované aortální stenózy mírného stupně. Autorka uvádí tři hypotézy, kterými lze vysvětlit tento účinek. Potvrzení kterékoli z nich však vyžaduje prospektivní studii o vlivu bisfosfonátů na progresi aortální stenózy. V každém

případě je to nové zjištění, které bylo přijato a publikováno v renomovaném časopise Cardiology s IF 1,64.

**Stanovisko vycházející z předchozího rozboru a celkové hodnocení práce:**

Práce významně přispěla k objasnění patogeneze a možné léčby třetí nejčastější kardiovaskulární nemoci a nejčastější získané valvulární nemoci ve vyspělém světě tj. kalcifikované aortální stenózy.

Práce přinesla poznatky z dlouhodobého sledování nemocných s aortální stenózou po náhradě chlopně. Tito pacienti měli v dalším průběhu vyšší systolický i diastolický krevní tlak a také vyšší nemocnost i úmrtnosti na kardiovaskulární příhody ve srovnání s pacienty s aortální sklerózou nebo intaktní aortální chlopní, a to i přestože se jim významně zlepšil lipidový profil při léčbě statiny. Nezávislými prediktory vyšší nemocnosti a úmrtnosti byly zjištěny hladina kreatininu a ejekční frakce levé komory srdeční.

V retrospektivní studii u nemocných s lehkou aortální stenózou a norm. funkcí ledvin byla léčba osteoporózy bisfosfonáty spojena s menší progresí kalcifikace stenózy. Tyto výsledky byly přijaty a publikovány v renomovaném časopise s impact faktorem.

**Závěr – hodnocení:**

Práce bohatě splňuje podmínky pro dizerační práci vytvořenou v rámci kombinovaného doktorského studijního programu. Doporučuji práci přijmout v předložené formě a na jejím základě doporučuji udělit titul PhD pro obor vnitřní nemoci.

V Plzni dne 18. srpna 2011

Prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.  
2. interní klinika, Centrum preventivní kardiologie  
Univerzita Karlova v Praze - Lékařská fakulta v Plzni