

## **Oponentský posudek na doktorandskou disertační práci:**

**MUDr. Milan Hromádka**

### **Rizikové faktory aterosklerozy a jejich možné farmakologické ovlivnění u pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin**

Doktorandská disertační práce MUDr. Milana Hromádky vychází z klinických zkušeností, které získával na Oddělení klinické farmakologie FN Plzeň a výzkumných úkolech, jimž se věnoval po příchodu na II.interní kliniku FN Plzeň. Je založena na souborech klinických pacientů, u nichž byl sledován krátkodobý i dlouhodobý účinek farmakologické léčby osob s klinicky manifestní ICHDK. Byly zkoumány asociace některých emergentních rizikových faktorů aterosklerotické vaskulární nemoci (AVN) u její lokalizace v cévách dolních končetin.. Pozornost byla věnována především mírné hyperhomocysteinemii jako rizikovému faktoru pro ICHDK a vlivu substituce foláty jednak na samotnou hladinu Hcy a dále na laboratorní surrogáty oxydační zátěže a antioxydační kapacity. Jako další emergentní rizikový faktor je asymetrický dimetyl arginin (ADMA). V práci byla hledána jeho možná asociace s ICHDK.

Zvolená témata práce jsou významná jak pro posouzení nových léčených možností, tak i z teoretického hlediska patogeneze ICHDK. Poznatků oproti ICHS je poměrně méně. Na léčbě se podílejí angiologové a cévní chirurgové, a tak výzkumná témata bývají poněkud rozdílná. Samotný aterosklerotický proces ve velkých cévách dolních končetin má odlišný vývoj od počátečních lesí ke klinickým komplikacím ve srovnání s patogenezí akutních komplikací ICHS. Hledají se styčné body i rozdíly v patogeneze postižení rozdílných cévních systémů.

Doktorandská disertace je spis o 62 stranách doložený reprinty 6 ti publikací na toto téma, u nichž byl Dr. Hromádka u 3 prvních autorem a u dalších spoluautorem. Tři publikace vyšly v impaktovaných časopisech.

### **Zhodnocení dosažených cílů práce**

I/ Statiny se stávají standardní léčbou ICHDK a to i u pacientů, kteří mají normální hodnoty LDL cholesterolu. Za 24 měsíců léčby statiny v souboru 50 osob se zvýšenými hladinami lipidů došlo kromě poklesu hladin lipidů i k poklesu některých surogátů

oxydačního stresu, klaudikační interval ani ABI nebyly významně ovlivněny. Naproti tomu u souboru 44 osob s normálními vstupními hladinami lipidů se zlepšil jak klaudikační interval, tak i hodnoty ABI. V obou souborech šlo o nemocné s ICHD II-III. Tento rozdíl v klinickém účinku statinů zůstal v práci bez vysvětlení. Bylo by třeba se pokusit v diskusi o plausibilní vysvětlení tohoto origálního poznatku.

2/ Existují rozdílné názory na účinnost konservativní léčby ICHDK pentoxifylinem. Novým poznatkem by snad mohl být nálezy, že krátkodobá léčba pentoxifylinem vede nejen ke snížení hladiny fibrinogenu, ale také i ke zlepšení některých ukazatelů oxidačního stresu. Není jednotný názor na účinnost dlouhodobého podávání pentoxifylinu, jak je aplikován běžně v rutinní praxi především praktických lékařů. Je to otázka důležitá. Proto v diskusi k této kapitole disertace by měl autor uvést názory pro a proti, vyplývající z jeho zkušenosti s léčbou ICHDK, event postoj k této léčbě zaujatý v Doporučených postupech.

3/ Poměrně velká část spisu je věnována problematice hyperhomocysteinemie, jako rizikovému faktoru AVN a ovlivnění jeho hladiny foláty. Byla potvrzena známá fakta o asociaci mírné hyperhomocysteinemie a AVN, obzvláště ICHDK. Nálezy uvedené v práci jsou ve shodě s jinými observačními studiemi. Foláty, jak je známo, hladiny Hcy snižují a byla obnovena diskuse o kauzalitě Hcy pro aterogenezi. Zde by bylo záslužné realizovat longitudinální intervenční studii o vlivu folátů na klaudikační interval a ABI. Proto mám dotaz na názor doktoranda, zda podobná studie zaměřená na léčebnou intervenci u ICHDK foláty, event.,

co je známo o této problematice v literatuře.

4/ Asymetrický dimetyl arginin (ADMA) je novým emergentním RF a o této otázce z hlediska patogeneze ICHDK není, pokud je mi známo, žádných poznatků. Proto bylo záslužné, že problematika byla do studie ICHDK zahrnuta. Poznatků je zatím málo. Poznatky uvedené v této disertaci je nutno pokládat za předběžné.

Disertační práce je po obsahové stránce abstrakcí publikací uvedených v příloze. První dojem je, že diskuse k jednotlivým kapitolám je poněkud povrchní. Při bližším studiu příložených, již vytištěných publikací, které byly podkladem disertace je evidentní, že limitace studií a kritické zhodnocení vlastních výzkumných poznatků bylo ve skutečnosti provedeno s dostatečnou pečlivostí. K jednotlivým kapitolám nemám žádné podstatné připomínky. Některé byly již zařazeny po posudku výše. Proto zůstává můj hlavní dotaz na autora, co pokládá za potenciální příčinu toho, že statiny měly relativě vyšší vliv na klinické

parametry ICHDK u osob s počáteční nízkou hladinou lipidů než tam, kde hladiny lipidů byly zvýšené.

### **Závěr a doporučení**

Předložený spis splňuje kriteria pro vytvoření doktorandské disertační práce. Kladené otázky byly řešeny přiměřenou metodikou, zpracování a statistické hodnocení výsledků splňuje standard pro vědeckou publikaci. Doktorand prokázal schopnost samostatně řešit, ukončit a publikovat vědecké poznatky. Také po formální stránce byla splněna kriteria vědecké práce, tj. klást si otázky, řešit je přiměřenou metodikou a kriticky hodnotit vlastní výsledky práce. Požadavky kladené na absolventy doktorandského postgraduálního studia byly jednoznačně splněny. Doporučuji práci k presentaci před určeným vědeckým forem a při úspěšné obhajobě přiznání vědeckého titulu PhD.

V Plzni 2. 4. 2007

Prof. MUDr. Jaroslav Šimon, DrSc.