

# OPONENTSKÝ POSUDEK

doktorské dizertační práce MUDr. Kryštofa Krásy

## ***„Kombinační farmakoterapie různých typů plicní hypertenze“***

Předložená dizertační práce má 157 stran, včetně seznamu literatury. Je členěna obvyklým způsobem a je dostatečně dokumentována obrázky, schémata, grafy a tabulkami.

V úvodní části nás autor uvádí do problematiky plicní hypertenze (PH), léčebné možnosti podle patientských skupin, experimentální léčbě plicní hypertenze, animální modely a plicní hypertenze navozené léky. Druhá část je věnována formulaci hypotézy a cílů práce. Autor se zabývá třemi hypotézami:

Hypotéza 1: Jsou účinky simvastatinu a dehydroepiandrosteron sulfátu (DHEA-S) proti hypoxické plicní hypertenzi aditivní?

Hypotéza 2: Zvyšuje stabilizátor hypoxií indukovaný faktor (HIF) roxadustat plicní cévní rezistenci?

Hypotéza 3: Vyvolá intravaskulární částečná obstrukce vzestupné aorty u experimentálního modelu dospělých samců potkanů Wistar levostranné objemové přetížení a „reaktivní“ plicní hypertenzi?

Autor prezentuje následné výsledky a z nich plynoucí závěry:

Závěry hypotézy 1: Hlavním zjištěním této studie je, že léčba kombinací DHEA S a simvastatinu se svou účinností v zásadě neliší od léčby PH v hypoxickém modelu potkanů každým preparátem samostatně. Autor velmi podrobně ale zároveň srozumitelně popisuje mechanismy účinku simvastatinu a DHEA-S a současně analyzuje, proč nejsou účinky těchto dvou léčebných postupů na PH aditivní.

Závěry hypotézy 2: HIF nehraje významnou roli v hypoxické plicní vazokonstrikci a zároveň léčba roxadustatem nezvyšuje reaktivitu plicních vaskulárních vazokonstriktorů. Tyto faktory tedy nejsou přídatným rizikovým faktorem PH.

Závěry hypotézy 3: Byl zaveden nový model PH u potkanů vyvolaný tlakovým přetížením levého srdce způsobeným částečnou intravaskulární obstrukcí vzestupné aorty. Tento model vykazuje jak zvýšenou muskularizaci periferních plicních cév, tak zvýšený cévní. Bude jistě být užitečný pro další studium patofyziologie II. skupiny (dle poslední definice ESC 2022) PH.

K předložené dizertační práci a nemám žádné zásadní připomínky a považuji ji za kvalitní.

K práci mám tyto otázky:

1. Proč byl pro účely zvolen právě simvastatin a ne jiné typy statinů v současnosti nejvíce používané (atorvastatin, rosuvastatin, fluvastatin).
2. Jak autor vysvětluje, že kombinace hypoxické expozice s částečnou aortální obstrukcí nezpůsobila další statisticky významné zvýšení mPAP nad hodnotu ve skupině vystavené pouze hypoxii?

## **Závěr**

Dizertační práce MUDr. Kryštofa Krásy se zabývá aktuálními otázkami problematiky plicní hypertenze. Přináší řadu prioritních výsledků, autor se dobře orientuje ve složité problematice a jednoznačně prokázal schopnost samostatné vědecké práce experimentální i klinické. Doporučuji proto, aby dizertační práce byla předložena k obhajobě a stala se tak podkladem pro udělení titulu

***Ph.D. v oboru fyziologie a patofyziologie člověka***

V Praze, 28.8.2023

Doc. MUDr. Hikmet Al-Hiti, Ph.D.