

Oponentský posudek disertační práce

Studijní obor: Lékařská biofyzika

Lékařská fakulta: Univerzita Karlova, 1. Lékařská fakulta, Praha

Autor dizertační práce: MUDr. František Švára, Klinika nefrologie 1. LF UK Praha

Název dizertační práce: Bilance fosforu a možnosti jejího ovlivnění u pacientů s onemocněním ledvin

Autor se prakticky od ukončení svého studia na 1. lékařské fakultě zaměřuje mimo jiné na problematiku chronického onemocnění a selhání ledvin a během let se v této oblasti stal uznávaným odborníkem minimálně na národní úrovni.

Pro svůj projekt v postgraduální studiu si zvolil velmi aktuální a klinicky významné téma, avšak současně téma velmi složité – metabolismus fosforu a jeho akumulaci při snížené a chybějící funkci ledvin.

Je doloženo, že fosfor, resp. jeho akumulace v organismu má klíčovou roli v patogeneze nejen sekundární hyperparathyreózy, která je součástí komplexu CKD-MBD, tj. vyjadřuje spojení mezi kostní a kardiovaskulární patologií, ale současně pro svou aktivní roli v mediokalcinóze a dalších extraoseálních kalcifikacích má i prognosticky negativní přímý kardiotoxický efekt.

Je velmi cenné, že autor se ve své práci kromě podrobného a exaktního vysvětlení problematiky se cíleně zaměřuje nejen na možnosti prevence, ale zejména na způsoby řešení akumulace fosforu v organismu.

První přehledová část práce popisuje metabolismus fosfátu ve zdraví a při chronickém onemocnění a selhání ledvin. V této části autor dokumentuje svou expertní znalost problematiky, včetně poznatků zcela aktuálních. V syntéze a interpretaci literárních dat prokazuje hlubokou znalost tématu, opřenu nejen o dlouhodobé systematické studium pramenů, ale i o svou mnohaletou praxi dialyzačního lékaře a nefrologa. Je nepochybné, že autor umí výborně pracovat s literárními prameny a současně je schopen syntézy jednotlivých odděleně publikovaných parciálních poznatků. K této části nemám žádné připomínky.

Druhá část je věnována prevenci a terapii fosfátové akumulace, resp. hyperfosfatémie. V principu existují tři na sobě nezávislé cesty, v praxi se používají souběžně. Řadíme sem

specifické dietní opatření (omezení přívodu fosforu ve stravě, tato nikoliv běžná dieta vyžaduje erudované dietní poradenství), farmakologické přístupy pro snížení vstřebávání fosforu v zažívacím traktu pomocí (skupina tzv. vazačů fosfátů v zažívacím traktu) a dále odstranění fosforu z organismu při mimotělních eliminačních metodách.

Mimotělní eliminace fosforu musí respektovat řadu fyzikálních principů, neboť fosfor není v organismu rozložen homogenně. Bez pochopení těchto principů nemůžeme očekávat, že mimotělní eliminace bude účinná tak, jak by být mohla. V této oblasti se propojuje biofyzika s dialyzační nefrologií a je to i důvodem, proč je práce směřována do oborové rady Biofyzika.

Autor se ve svých experimentech zaměřil na studium efektivity vylučování fosfátů dialýzou a dalšími mimotělními metodami. Cílem je odstranění potřebného množství fosforu. Studium kvantifikace je však metodicky obtížné. K posouzení eliminovaného množství je třeba nejen odběr vzorků krve i dialyzátu během procedury, ale i správně zvolit frekvenci a odběrové časy.

Vlastní měření byla prováděna pouze na pracovišti autora, a počty vzorků jsou z tohoto důvodu relativně malé. Přesto bylo možné srovnání tří různých mimotělních eliminačních metod, rutinně používaných v pravidelné dialyzační léčbě pacientů s chronickým selháním ledvin, a sice konvenční low-flux hemodialýzou (kdy principem eliminace je difuze), hemodialýzou s high-flux membránou (rovněž založena na difuzi) a metodou on-line hemodiafiltrace, která souběžně využívá difuzi a konvekci. Výsledky se statisticky významně lišily, a práce byla publikována v prestižním časopise Americké společnosti pro umělé vnitřní orgány (ASAIO – American Society for Artificial Internal Organs), časopis má IF a diplomant je prvním autorem.

Tato studie vlastně jako první tohoto druhu dokázala oddělit difúzní a konvektivní složku odstraňování a její výsledek dokonce ukazuje na chybu v jednom ze současných doporučení (KDOQI) k volbě dialyzační metody v závislosti na potřebné efektivitě vylučování.

Dále autor provedl studii vylučování fosfátů dialýzou s frekventním režimem, tj. s krátkými mezidialyzačními intervaly. Tato léčba se v současnosti u nás poskytuje pacientům v domácím dialyzačním programu. Z technických příčin je průtok dialyzátu nižší než při hemodialyzačním středisku. Výsledky jsou tentokrát limitovány příliš malým počtem probandů, objektivním důvodem je pouze několik desítek pacientů v domácím programu v republice, tj. jen jednotliví pacienti na pouze některých našich pracovištích, avšak jsou velmi cenné metodicky. Poskytují totiž zpracovanou metodiku pro vlastní studium

v budoucnosti, kdy se počet doma dialyzovaných pacientů s jistotou zvýší a kdy bude třeba se odlišností plynoucím z jiného schématu léčby věnovat velkou pozornost. Z tohoto pohledu považuji za vhodné připravit k publikaci i tento samotný metodický aspekt – umožní navázat na „prošlapanou cestu“ a odstraní budoucí případné metodické tápání (i zde zmiňuji nepřesnosti uveřejněné dokonce v dřívějších nadnárodních doporučeních, viz výše).

Při zpracování kapitoly o farmakologickém ovlivňování hyperfosfatémie podáváním vazačů mohl doktorand dobře zužitkovat zkušenosti z participace svého dlouholetého působení na strahovském dialyzačním pracovišti, které bylo zapojeno do několika multicentrických klinických lékových registračních studií (mimo jiné vazač na principu lanthanum carbonicum, kovový nekalciový vazač, s úspěšným dokončením registračních studií a stále rutinně používaný i u pacientů našich pracovišť).

Při posuzování aktuálnosti disertační práce zvláště oceňuji, že je v ní v této části zpracována i informace o principiálně zcela nové, perspektivní skupině farmak – inhibitech aktivního transportu fosforu ze střevního lumen.

Přínos práce spatřuji také v přehledu dosud existujících matematických modelů kinetiky fosfátů. Jejich podstatou je zohlednění multikompartmentového rozložení fosforu v organismu, kdy vlastní mimotělní eliminace probíhá mezi dialyzátem a krví pacienta, přitom transport z dalších kompartmentů do krve je oproti dialyzační eliminaci opožděn – platí tedy, že eliminace fosforu je faktorem času). Modely jsou zpracovány způsobem, který dává srozumitelnost i klinicky zaměřeným lékařům. Jednotlivé modely však řeší velmi komplikovanou kinetiku fosforu v organismu různou aproximací, ačkoliv se současně snaží být co nejvíce spolehlivé, výstižné. Pro lékaře bez opravdu detailní znalosti matematického pozadí těchto modelů je tedy stále obtížné se správně orientovat.

Rozsah textu, obsah práce a její slohová úroveň je plně vyhovující. Nepatrné nedostatky se vyskytují jen v grafickém zpracování a nemohou být podnětem pro kritické připomínky. V tématu práce se vyskytuje velké množství obecně používaných zkratek, které autor správně vysvětluje vždy při jejich prvním užití. Pokud by autor s textem své práce dále pracoval, dávám k úvaze sestavení jejich centrálního seznamu.

Dizertační práci hodnotím vysoko pro doložení expertních znalostí autora, propojení teoretických složitých poznatků s klinickou praxí u vysoce aktuálního a důležitého tématu, doložení vlastní experimentální práce s úspěšným publikováním výsledků, a maximální snahou o jejich implementaci.

Práce splňuje předepsané požadavky pro obhajobu, kterou jednoznačně doporučuji, a na jejím podkladě po úspěšné obhajobě doporučuji udělit autorovi vědeckou hodnot Ph.D.

V Hradci Králové, dne 23. srpna 2024

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc., MBA

Nefrologická klinika

Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta UK v Hradci Králové

Otázky pro autora:

- 1) Jak si vysvětlujete, že autoři tak významného dokumentu, jakým je KDIGO, nestanovili shodu či rozdíl mezi hemodialýzou a hemodiafiltrací správně?
- 2) Který z kinetických modelů by autor doporučil pro běžnou non-akademickou klinickou dialyzační praxi? Byl by tento model identický pro různý časový rozvrh? Pro různé pacienty ve smyslu jejich antropometrických dat?
- 3) Počet pacient v domácím dialyzačním léčení v ČR postupně narůstá. Jaký je autorův názor na možnost národní multicentrické studie k ověření eliminace fosforu dialýzou při tomto dialyzačním schématu?
- 4) Jak daleká je cesta tenapanoru k naší denní praxi?
- 5) Jaký je názor autora na včasné dietní omezení fosforu v nefrologii, potažmo na časnou aplikaci vazačů fosfátů v gastrointerstiniálním traktu?
- 6) Je známou skutečností, v rozporu s předchozím bodem, že non-kalciové vazače fosfátu nemají preskripční schválení pro predialyzační období. Pokud autor najde oporu členů výboru České nefrologické společnosti, jehož je sám členem, bude v tomto směru zvažovat aktivity pro změnu?