

Oponentský posudek dizertační práce

Univerzita: Univerzita Karlova v Praze
Fakulta: 1.lékařská fakulta v Praze
Doktorský studijní program: Lékařská biofyzika

Student: **MUDr. František Švára**
Pracoviště: Klinika nefrologie 1.LF UK a VFN, Praha
Školitel: doc. Ing. František Lopot, CSc.

Dizertační práce: **Bilance fosforu a možnosti jejího ovlivnění u pacientů s onemocněním ledvin**

Oponent: Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA, FISN
Pracoviště: I.interní klinika 3.LF UK a FNKV, Praha

Text posudku

Cíl práce:

Téma dizertační práce je zaměřené na problematiku patologických změn kalciofosfátového metabolismu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin, zejména pak na poruchy metabolismu fosforu. Cílem práce bylo komplexně popsat mechanismy, které vedou k poruše metabolismu fosforu, s důrazem na problematiku bilance fosforu a hyperfosfatémie u pacientů léčených chronickou hemodialyzační léčbou.

Vlastní poznatky práce jsou zaměřeny na kinetiku modelování fosforu v podmínkách dialyzační léčby a srovnání technických parametrů všech modalit extrakorporální hemodialyzační léčby (metody low-flux i high-flux hemodialýzy, hemodiafiltrace, domácí hemodialýzy s redukováným průtokem dialyzátu) v jejich vlivu na eliminaci fosfátů a aplikaci vazačů fosfátů.

Dále jsou podrobně analyzována i existující klinická doporučení.

Formální stránka:

Po formální stránce je dizertační práce správně sestavená – členění práce je obsahově přehledné, logisticky správné, je logická návaznost jednotlivých kapitol. Hypotézy jsou postavené správně, cíle práce jsou jasně formulované. Dizertační práce má celkem 174 stran, z čehož je 158 stran vlastního (kompletního) textu a dále jsou přílohy ve formě 2 klíčových článků in extenso publikovaných v časopisech s IF faktorem.

Dizertační práce se sestává z přehledové části práce (kapitola 1-9) a z části věnující se popisu a prezentaci vlastních výsledků (kap.10-12). V přehledové části práce je po krátkém úvodu je podán stručný přehled základních patogenetických mechanismů rozvoje CKD-MBD, zejména se zaměřením na problematiku hyperfosfatémie. Text je strukturován do několika kapitol podle dané problematiky. Je podán souhrn a analýza současných poznatků o metabolismu fosfátů a jeho vazbách na řadu

fyziologických mechanismů v organismu pacienta s chronickým onemocněním ledvin. Jsou detailně popsány mechanismy řízení fosfatémie za fyziologických podmínek a v situaci renální insuficience/ renálního selhání. Samostatná kapitola je věnována modelům kinetiky fosfátu se speciálním zaměřením na způsob, jakým se organismus vyrovnává s atypickým chováním fosfátů při dialýze ve srovnání s jinými metabolity.

Vlastní odborná část práce vychází z příložených publikací (a dalších 16 sdělení). Je podán popis a výsledky vlastních sledování. Ty byly zaměřeny na kvantifikaci eliminace fosfátů hemodialýzou, odlišnosti v její efektivitě podle hemoelimační metody, praktických výsledků použití různých vazačů fosfátů, aplikace dietních doporučení diety s omezeným příjmem fosfátů.

Textová část dizertační práce je ukončena souhrnem se shrnutím a závěry, kde autor stručně shrnuje současný stav poznatků o metabolismu fosfátů, dále možné terapeutické přístupy a hlavní dosažené výsledky provedených vlastních studií.

Dizertační práce je doplněna seznamem použité literatury s celkem 174 odkazy, většina z nich z recentních zdrojů a 6 z nich jsou i z kolektivu pracoviště autora.

Pokud jde o statistické hodnocení výsledků, z pohledu předkládaných prací lze konstatovat, že jsou přítomné u části studovaných souborů limitace (viz dále), jinak ostatní soubory byly dostatečně velké, dobře charakterizované a reprezentativní a že zvolené statistické metody vyhovovaly účelu studií.

Dizertační práce je psaná čtivě, jazyková úroveň je vyhovující.

Pokud jde o příložené publikace, jedná se o 2 originální články, které jsou publikované v zahraniční literatuře v anglickém znění, v časopisech s impact factorem (IF). Prvním autorem je uchazeč v 1. publikaci (IF 2,19), spoluautorem ve 2. publikaci (IF 2,432). Event. citační ohlas prací není přiložen.

Dále je v autoreferátu listováno 12 prací publikovaných v časopisech bez IF a 4 abstrakta, které všechny byly podkladem disertační práce. V osmi případech je uchazeč 1. autorem sdělení.

Celkové zhodnocení:

Práce detailně zpracovává problematiku řízení kalciofosfátové bilance od stavu plného zdraví přes renální insuficienci až po terminální selhání ledvin s nutností aplikace dialyzační léčby. Velmi strukturovaně jsou probrány všechny tři základní terapeutické možnosti, tedy: i/ redukce příjmu fosfátů v dietě, ii/ aplikace fosfátových vazačů, iii/ vlastní extrakorporální eliminaci fosfátů.

Všechny tři zmíněné přístupy jsou navíc podpořeny studiemi provedenými na mateřském pracovišti doktoranda, i když některé z těchto studií díky malému počtu pacientů na jednom pracovišti neumožňují vyvození statisticky dobře doložitelných závěrů a jejich přínos tak zůstává „jen“ v rovině vypracované metodiky. Ta je velmi cenná v případě nově zaváděných frekventních dialyzačních režimů s nízkým průtokem dialyzátu, kde dosud není k dispozici dostatečně velká skupina pacientů ke zhodnocení ani v celostátním rámci.

Naopak statisticky významných závěrů s přímým dopadem na volbu vhodné dialyzační metody se doktorandovi podařilo dosáhnout ve studii kvantifikující vylučování fosfátů všemi dnes běžně dostupnými dialyzačními modalitami, tj. tzv. low-flux hemodialýzou, high-flux hemodialýzou a hemodiafiltrací. Podle mého názoru se v tomto případě jedná dokonce o prioritní zjištění, které ukazuje na potřebu úpravy indikace hemodiafiltrace u pacientů s hyperfosfatémií ve stávajících mezinárodních doporučeních. Za velmi cennou pro budoucí práce v oblasti řízení kalciofosfátové bilance pokládám rovněž kapitolu 10, která je přehledem stávajících modelů kinetiky fosfátů. Heterogenost publikovaných modelů a vyšší počet modelových parametrů u některých z nich sice neumožňuje jejich přímé využití u případně problémového jedince, ale je dobře využitelná při návrhu studií jednotlivých aspektů fosfátového metabolismu.

Celkově lze konstatovat, že v předložené dizertační práci MUDr. Švára využívá svých zkušeností v problematice diagnostiky a léčby CKD-MBD nemoci, přičemž mimo kvalitní přehledovou část prezentuje svoje nové a vesměs dosud nepublikované výsledky. Dizertační práce jasně formuluje své základní cíle, po stránce stylistické je psána dobrou češtinou, je přehledná, srozumitelná a formálně správně sestavená. Přiložené publikace podrobně probírají zvolené téma a svědčí o výborném přehledu tématu a osobních zkušenostech autora. Přiložené originální práce, jejichž je uchazeč prvním autorem/spoluautorem, byly publikované ve významných periodických s IF > 1,0.

Dotazy oponenta k obhajobě dizertační práce:

K předložené dizertační práci nemám žádnou závažnější kritickou připomínku, její odborná úroveň je vysoká. K obhajobě dizertační práce si dovoluji autorovi položit následující otázky k jednotlivým studovaným okruhům:

1/ jaké jsou současné možnosti extrakorporální eliminace fosfátů hemoeliminačními metodami (tj. hemodialýzou, resp. hemodiafiltrací) v porovnání s peritoneální dialýzou, která je v práci zmíněna jen okrajově? Jsou tyto metody (HD vs. PD) srovnatelné ve své účinnosti?

2/ lze ještě očekávat v problematice hemoeliminačních metod nějaký technický vývoj vedoucí ke zlepšení eliminace fosfátů – např. v problematice dialyzačních membrán nedávno představená modifikace novější metody tzv. rozšířené (expandované) hemodialýzy (HDx)?

3/ v práci autor několikrát zmiňuje prozatímni absenci spolehlivého ukazatele nadměrných zásob fosfátů v tělesných tkáních dialyzovaných nemocných. Jak vidí možnost využít k tomuto účelu mobilizační clearance pseudojednokompartimentového modelu kinetiky fosfátu a nyní šířeji zkoumaného FGF23?

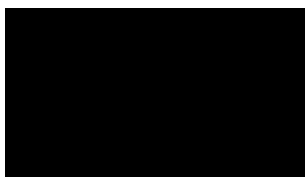
Závěr:

Dizertační práce spolu s předloženými pracemi publikovanými ve významných mezinárodních časopisech ukazují, že v oblasti problematiky CKD-MBD choroby, a zejména v oblasti metabolismu fosfátů u pacientů s chronickým onemocněním ledvin, se uchazeč stal významným odborníkem národního významu. Využívá přitom svých praktických zkušeností v oboru klinické nefrologie, zejména v oblasti

péče o pacienty s chronickým selháním ledvin vyžadujících chronickou dialyzační léčbu, přičemž prezentuje nové dosud nepublikované metody využitelné k diagnostice CKD-MBD choroby a zejména k možnostem její léčby, jak z pohledu farmakoterapie, tak z pohledu hemoeliminačních metod. Publikace, jejichž je hlavním autorem či spoluautorem, přispěly k dalšímu poznání a pochopení této problematiky a lze .

Dizertační práce v předložené formě **splňuje** požadavky standardně kladené na dizertační práce, autor **prokázala** schopnosti k samostatné tvořivé vědecké práci a proto **doporučuji** přijetí práce v předložené formě a na jejím základě doporučuji udělit MUDr. Františku Švárovi titul „Ph.D.“ za jménem.

V Praze, dne 30.8.2024



Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA, FISN
přednosta

I. interní klinika 3.LF UK a FNKV
Šrobárova 50
100 34 Praha 10
tel./fax: 26716-2315
e-mail: ivan.rychlik@fnkv.cz