

Oponentský posudek doktorandské disertační práce**„Remodelace levé komory srdeční u pacientů s primárním hyperaldosteronismem a esenciální hypertenzí“**

Disertant: MUDr. Tomáš Indra

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta

Studijní program: Biomedicína

Studijní obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

V překládané disertační práci se MUDr. Tomáš Indra zabývá tématem remodelace levé komory srdeční u nemocných s primárním hyperaldosteronismem, a to jak v porovnání s pacienty s esenciální arteriální hypertenzí, tak též ve smyslu jejího vývoje v důsledku specifické léčby primárního hyperaldosteronismu.

Disertační práce je psána na 104 stranách textu. V úvodní obecné části disertant rozebírá patofyziologii arteriální hypertenze, zvláštní zřetel pak věnuje úloze systému renin-angiotenzin-aldosteron a nejčastější endokrinně podmíněné formě arteriální hypertenze, primárnímu hyperaldosteronismu. Podrobně diskutuje dosavadní znalosti o patofyziologických podkladech orgánového poškození u primárního hyperaldosteronismu, především kardiovaskulárního. Na základě uvedených fakt pak předkládá hypotézy a cíle svého vlastního výzkumu, jehož výsledkům je věnována druhá část disertační práce, vycházející ze dvou originálních studií disertanta publikovaných v zahraničních časopisech s impact faktorem, které jsou uvedeny v plném originálním anglickém textu doplněném českými souhrny. Členění disertační práce je adekvátní, zahrnující v obecné části 1 tabulku a 6 schematických obrázků, v části věnované výsledkům vlastního výzkumu pak 9 tabulek a 3 grafy, které jsou dobře označeny, názorné a přehledné. Text disertační práce je přehledný, přiměřeného rozsahu, autorovi je možno vytknout přítomnost několika drobných překlepových chyb v textu. Cíle práce jsou jasně definovány a vycházejí z recentních poznatků v dané oblasti. Zpracovány jsou pouze originální výsledky disertantovy práce, diskuze k nim je přehledná a adekvátní, závěry práce jasně definovány. V použité literatuře je uvedeno celkem 252 citací, z toho 7 českých autorů; většina citovaných prací byla publikována recentně, tj. v posledních 5-10 letech. Dle seznamu vlastní publikační aktivity je disertant hlavním autorem či spoluautorem celkem 13 originálních prací, 11 z nich bylo publikováno v časopisech s impact faktorem.

Téma předložené disertační práce je bez diskuze naprosto aktuální. Arteriální hypertenze je jedním z hlavních a především ovlivnitelných rizikových faktorů kardiovaskulární morbidity a mortality. Mezi hlavní orgánové komplikace vysokého krevního tlaku patří vývoj hypertrofie levé komory srdeční a s ní souvisejících dalších strukturálních a funkčních změn myokardu. Ukazuje se, že nejen tíže a délka trvání vysokého krevního tlaku, ale i řada jiných hemodynamických, neurohumorálních, ale též genetických faktorů hraje nemalou úlohu v rozvoji hypertrofie levé komory včetně jejího subtypu, zbytnění koncentrického či excentrického. Velká pozornost je v této souvislosti věnována mineralokortikoidnímu hormonu aldosteronu. Jako finální produkt osy renin-angiotenzin-aldosteron hraje totiž významnou roli v regulaci krevního tlaku a to několika mechanismy, zahrnujícími kromě renálního působení (retence sodíku a vody) i řadu extrarenálních účinků v oblasti kardiovaskulárního systému. Zásadní je ovšem také efekt aldosteronu na extracelulární matrix ve smyslu zvýšeného ukládání kolagenu a fibroproliferace, což vede ke zvýšené tuhosti cév a fibróze myokardu. Nemocní s primárním hyperaldosteronismem proto představují ideální populaci ke studii patofyziologických mechanismů podílejících se na vývoji hypertrofie a remodelace levé komory srdeční, které jsou asociovány s působením aldosteronu.

Domnívám se, že předkládaná disertační práce splnila sledované cíle, který si vytkla, a to srovnat remodelaci levé komory srdeční u pacientů s esenciální arteriální hypertenzí a s primárním hyperaldosteronismem, dále pak zhodnotit a porovnat navzájem vliv dvou modalit specifické léčby primárního hyperaldosteronismu, adrenalectomie a farmakologické terapie blokátorem mineralokortikoidních receptorů, na regresi morfološko-funkčních změn levé komory srdeční v dlouhodobém měřítku. Metodika hodnocení založená na komplexním echokardiografickém vyšetření zahrnujícího též tkáňovou dopplerovskou echokardiografii je adekvátní, to samé platí i pro statistické zpracování výsledků. Výsledky práce demonstrují vyšší četnost excentrického typu hypertrofie levé komory srdeční u nemocných s primárním hyperaldosteronismem i nízkoreninovou esenciální arteriální hypertenzí v porovnání s esenciální hypertenzí normoreninovou, při absenci signifikantních rozdílů v tloušťce stěn komory, její indexované hmotnosti či prevalenci hypertrofie levé komory jako takové. V souladu s těmito daty jsou i výsledky korelační analýzy prokazující významnou asociaci mezi rozměry dutiny levé komory a hladinou aldosteronu, resp. natrémií, na jedné straně a tloušťkou stěn komory a tíží arteriální hypertenze na straně druhé. Předkládané výsledky tedy jasně podporují iniciační hypotézu doktoranda, že aldosteronem navozené zvýšení plazmatického objemu, tj. objemové zátěže, patří mezi významné faktory ovlivňující remodelaci levé komory srdeční ve smyslu častějšího vývoje její excentrické hypertrofie u jedinců s primárním hyperaldosteronismem, resp. nízkoreninovým typem arteriální hypertenze obecně. Tato data navazují na dosud publikované práce v dané oblasti, včetně studií

provedených na pracovišti doktoranda, a představují významný posun v poznání úlohy aldosteronu v patofyziologii remodelace levé komory srdeční u nemocných trpících arteriální hypertenzí. Autor dále ukazuje, že oba způsoby specifické terapie primárního hyperaldosteronismu vedou k dlouhodobému poklesu krevního tlaku, nicméně adrenalectomie je na rozdíl od léčby spironolaktonem spojena s větší regresí hmotnosti levé komory srdeční, což je dáno významným zmenšením tloušťky stěn komory při stejné redukci rozměrů její dutiny. Oba terapeutické postupy též vedly ke zlepšení diastolické funkce levé komory. Tyto výsledky opět podporují iniciální hypotézu minimálně částečné reverzibility remodelace levé komory srdeční při specifické léčbě primárního hyperaldosteronismu. Menší efektivita farmakologické léčby spironolaktonem na regresi hypertrofie levé komory srdeční je velmi zajímavým zjištěním, potvrzujícím výsledky jiných experimentálních i klinických prací, které ukazují na detrimetální vliv persistujících vysokých hladin aldosteronu na myokard i jinou cestou než přes mineralokortikoidní receptory. Opět je možné konstatovat, že předložená data rozšiřují naše znalosti v oblasti patofyziologie hypertenzní remodelace levé komory srdeční.

V souhrnu považuji výsledky předložené disertační práce za velmi cenné jak z hlediska teoretického, tak klinicky praktického. Jak již bylo uvedeno výše, prohlubují naše znalosti v oblasti patofyziologických dějů účastnících se na hypertenzní remodelaci levé komory srdeční. Demonstrace významného vlivu objemového přetížení na vývoj excentrické hypertrofie u obecně nízkoreninových forem arteriální hypertenze implikuje z terapeutického hlediska prospěšnost zařazení diuretik do kombinační léčby arteriální hypertenze. Rozdílnost efektivit dvou specifických forem léčby primárního hyperaldosteronismu na regresi zbytnění stěn levé komory pak ukazuje na další směry výzkumu non-genomického mechanismu účinku aldosteronu na myokard a jiné cílové tkáně a orgány jeho působení.

Na disertanta mám tyto dotazy:

1. Vzhledem k výraznému fibroproliferativnímu efektu aldosteronu lze u nemocných trpících primárním hyperaldosteronismem předpokládat vyšší stupeň myokardiální fibrózy a v souvislosti s tím i horších diastolických vlastností levé komory než u jedinců s esenciální hypertenzí a srovnatelnou hypertrofií levé komory srdeční. Výsledky disertační práce toto ale nepotvrzují. Jaké má pro to doktorand vysvětlení? Existují nějaké práce srovnávající výskyt a stupeň myokardiální fibrózy u primárního hyperaldosteronismu a esenciální hypertenze pomocí

magnetické rezonance, současného zlatého standardu pro neinvazivní hodnocení fibrózy myokardu?

2. Zlepšení diastolické funkce levé komory v důsledku obou modalit specifické léčby primárního hyperaldosteronismu je v disertační práci dokládáno zlepšením, tj. poklesem poměru rychlostí E/e' . Tento poměr je především indikátorem plnicích tlaků levé komory. K jeho zlepšení tedy mohla vést i prostá redukce předtížení levé komory v důsledku léčbou navozeného snížení cirkulujícího plasmatického objemu. Došlo i ke zlepšení samotných rychlostí e' , které jsou považovány za relativně nezávislé na předtížení a lépe by tak měly odrážet vlastní diastolické vlastnosti myokardu?

Na základě výše uvedeného konstatuji, že MUDr. Tomáš Indra prokázal, že má předpoklady k samostatné tvořivé vědecké práci. Předkládaná práce splňuje požadavky kladené na disertační práci v daném oboru. Doporučuji proto danou disertační práci k obhajobě podle § 47 VŠ zákona 11/98 Sb. a k udělení titulu Ph.D. za jménem.

V Praze dne 15.8.2016

prof. MUDr. Tomáš Paleček, Ph.D., v.r.

II. interní

gie VFN a 1. LF UK