

Oponentský posudek na disertační práci MUDr Josefa Bise

Metabolická odezva na AKS se zaměřením na tkáňový faktor, metaloproteinázy a solubilní liganty CD40

Disertační práce má 95 stránek, 25 tabulek, 10 grafů a 5 článků in extenso, kde autor je jako první 1x a jako spoluautor 4x. Literatura má 191 citací.

Vlastní práce

Cíle:

Hlavním cílem práce bylo posouzení lokálních plasmatických hladin tkáňového faktoru (TF), inhibitoru tkáňového faktoru (TFPI), tkáňových metaloproteináz (MMP-2, 3 a 9) a inhibitoru tkáňových metaloproteináz-2 (TIMP-2), vysoce selektivního CRP (hsCRP) a solubilního ligandu CD40 (sCD40L) u pacientů s akutním koronárním syndromem, se stabilní anginou pectoris v systémové cirkulaci, v koronárním sinu a stanovit časový průběh hladin u pacientů s akutním koronárním syndromem.

Metody:

Předmětem klinického hodnocení byli pacienti s ischemickou chorobou srdeční (ICHS), rozdělení do dvou skupin – skupina se stabilní formou ischemické choroby srdeční (SCAD – alespoň 50% stenóza jedné tepny nebo anam. AIM před 6 měsíci) a s akutním koronárním syndromem (ACS – bolest na hrudi do 24 hodin a EKG zn. AIM nebo pozitivita TnT) podstupujících diagnostickou koronární angiografii.

U pacientů se stabilní formou ICHS byly během diagnostické koronární angiografie provedeny odběry z koronárního sinu (CS), femorální žíly (VF) a kmene levé věnčité tepny (LMCA). U pacientů s akutním koronárním syndromem bylo toto stanovení rozšířeno o kontrolní odběr žilní krve za 24 hodin a za 7 dní od prvního měření. Ve vzorcích byly stanoveny hladiny TF, TFPI, MMP-2, 3 a 9, TIMP-2, hsCRP a sCD40L.

Soubor pacientů:

Skupina pacientů s ACS zahrnovala 29 pacientů, z toho 20 mužů (69%) a 9 (31%) žen. Průměrný věk skupiny byl 64 ± 11 let. Všichni pacienti byli hospitalizováni pro akutní koronární syndrom (STEMI, non-STEMI/NAP). BMI > 25 22 pacientů (76%), arteriální hypertenze 18 pacientů (62%), hyperlipidémie 19 pacientů (66%), diabetes mellitus 10

pacientů (34%), kouření 2 pacienti (7%). Anamnézu dokumentované ischemické choroby srdeční v předchorobí mělo 10 pacientů (34%).

Skupina pacientů s SCAD zahrnovala 24 pacientů, z toho 21 mužů (88%) a 3 ženy (12%). Průměrný věk skupiny byl 62 ± 8 let. BMI > 25 22 pacientů (92%), arteriální hypertenze 16 pacientů (67%), hyperlipidémie 23 pacientů (96%), diabetes mellitus 10 pacientů (42%), kouření 6 pacientů (25%). 13 pacientů (54%) mělo v anamnéze prodělaný AIM.

Farmakologicky byly obě skupiny léčeny v době zařazení kyselinou acetylsalicylovou – 26 pacientů (90%) ve skupině akutní a 24 pacientů (100%) ve skupině stabilní, thienopyridiny – 8 pacientů (28%) resp. 7 pacientů (29%), β -blokátory – 21 pacientů (72%) resp. 24 pacientů (100%), ACEI/ATII blokátory - 11 pacientů (38%) resp. 20 pacientů (83%), statiny - 10 pacientů (34%) resp. 22 pacientů (92%).

Výsledky:

Plasmatické hladiny tkáňového faktoru byly signifikantně vyšší u pacientů s akutním koronárním syndromem než u pacientů se stabilní ICHS ($239,0 \pm 99,3$ pg/ml vs $164,3 \pm 114,2$ pg/ml; $p=0,016$). Hladiny ve skupině ACS měly statisticky nesignifikantní trend k poklesu.

Hladiny MMP-9 byly signifikantně vyšší u pacientů s ACS než SCAD ($815,5 \pm 451,8$ mg/l vs $504,8 \pm 245,7$ mg/l; $p=0,004$).

Hladiny sCD40L v CS byly u nemocných s ACS než u nemocných s SCAD ($9070,5 \pm 4539,3$ pg/ml vs $6841,4 \pm 3283,8$ pg/ml; $p=0,026$). Transkoronární gradient – rozdíl hladin sCD40L mezi CS a LMCA byl signifikantně vyšší u pacientů s ACS ($p=0,041$).

Hladiny hsCRP byly signifikantně zvýšeny ve skupině ACS ($14,7 \pm 20,9$ ng/ml vs $3,99 \pm 7,05$ ng/ml; $p=0,013$) s trendem nesignifikantního vzestupu první (20,9 ± 26,6 ng/ml) a sedmý den (24,4 ± 42,7 ng/ml).

Hladiny TFPI, MMP-2, MMP-3 a TIMP-2 se statisticky nelišily mezi skupinami.

Mezi hladinami TF a hsCRP byla nalezena středně silná pozitivní korelace ($r=0,34$; $p=0,016$). Mezi hladinami TF a sCD40L byla nalezena středně silná pozitivní korelace ($r=0,49$; $p<0,005$). Mezi hladinami MMP-9 a hsCRP byla nalezena středně silná pozitivní korelace ($r=0,32$; $p=0,02$).

Závěry:

Dle výsledků autor potvrdil zvýšenou produkci TF u akutního koronárního syndromu a jeho významnou funkci v patofyziologii ACS, TF a jeho ovlivnění může sloužit jako potenciální cíl v léčbě patogenetického procesu stojícího na počátku rozvoje ACS. Hladiny sCD40 souvisí s aktivitou destiček, nález zvýšeného transkoronárního gradientu u pacientů s ACS potvrzuje zdroj v koronárním řečišti, je odrazem trombotického procesu z a dokládá nutnost maximální blokády destiček při akutním koronárním syndromu. Hladiny TF, sCD40 a hsCRP korelují, stejně tak MMP-9 a hsCRP, což souvisí s aktivitou aterotrombotického procesu. Změny sérových hladin MMP-9 odráží zvýšenou aktivitu lytického procesu plátu při akutním koronárním syndromu a podporují možný přímý vliv MMP-9 na indukci ruptury a vzniku nestabilního plátu.

MMP-2 pravděpodobně nemá v průběhu ACS patogenetickou roli.

Práce prokazuje zvýšenou trombotickou aktivitu a zvýšenou aktivitu proteolytických enzymů u pacientů s akutním koronárním syndromem. Přispívá tak k dalšímu pochopení souvislosti dějů podílejících se na vzniku nestabilních forem ischemické choroby srdeční a vzniku nestability koronárního plátu s rizikem rozvoje akutního infarktu myokardu, porozumění patofyziologického mechanismu aterosklerózy s cílem optimalizace individuální léčby a přímého sledování reakce cévy.

Celkové hodnocení:

- a) Zvolené téma je velmi aktuální, protože problematika akutního koronárního syndromu je stále ekonomicky i medicínsky náročná
- b) Zvolené cíle byly autorem v práci splněny.
- c) Zvolené metody sledování jsou adekvátní.
- d) Autor přinesl nový poznatek v tom, jaké parametry sledovat u nemocných s akutním koronárním syndromem
- e) Práce přináší návod pro potřeby výzkumných i klinických pracovišť, která se akutním koronárním syndromem zabývají
- f) připomínky: nemám

Dotazy:

1. Jaká cílená farmakoterapie by nejlépe ovlivnila výše zmíněné humorální faktory?

- g) Předložená disertační práce má standardní velmi dobrou úroveň, včetně adekvátního použití statistických metod a splňuje podmínky stanovené dané zákonem o vysokých

školách. Práce potvrdila, že autor je schopen samostatně, vědecky pracovat a vyřešit složitou problematiku s důležitými praktickými závěry.

Doporučuji proto, aby po úspěšné obhajobě disertační práce byl

MUDr. Josefu Bisovi

udělen akademický titul doktor ve zkratce **Ph.D.**, dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

v oboru Vnitřní nemoci

V Brně 1.12.2011

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc

I. interní kardiologická klinika

FN U sv. Anny Pekařská 53

656 91 Brno

**FAKULTNÍ NEMOCNICE
U SV. ANNY V BRNĚ
656 91 BRNO, Pekařská 53
I. interní-kardiologická klinika**