

Oponentský posudek dizertační práce MUDr. Martina Blažka

Změny vybraných laboratorních parametrů metabolismu a faktorů hemostázy u nemocných s vrozenou poruchou metabolismu lipidů v léčbě LDL-aférou

Dizertační práce ve studijním oboru vnitřní lékařství byla vypracována na Oddělení klinické hematologie při II. interní klinice Fakultní nemocnice v Hradci Králové v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Univerzity Karlovy. Pracoviště patří již po leta k nejvýznamnějším v České republice. Profesor MUDr. Jaroslav Malý, CSc., školitel MUDr. Martina Blažka, je špičkovým odborníkem uznávaným nejen na domácí půdě, ale i na mezinárodní úrovni. LDL výkony a sledování jejich účinnosti se u nemocných prováděly na Aferetickém centru Oddělení klinické hematologie při II. interní klinice Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Toto pracoviště pod vedením profesora MUDr. Milana Bláhy, CSc., má v oboru aferetických eliminačních metod dlouhodobou tradici a patří mezi průkopníky těchto metod nejen v našich zemích, ale i v zahraničí. Profesor M. Bláha zavedl aferetické dárcovské a terapeutické výkony do praxe v České republice a již po leta se úspěšně zabývá prováděním širokého spektra extrakorporálních terapeutických eliminačních výkonů, zvláště vysoce specializovaných terapeutických technik, jako je imunoadsorpce. V posledních letech se zaměřil na využití extrakorporálních imunoadsorpčních eliminačních technik, které napomáhají k redukci obsahu imunoglobulinů G v cirkulaci nemocných s autoimunními onemocněními nebo přispívají k redukci obsahu LDL lipoproteinů v cirkulaci u nemocných s familiární hypercholesterolemií.

Jsem velmi ráda, že mohu hned v úvodu konstatovat, že úroveň práce uchazeče odpovídá tomuto postavení školícího pracoviště. Jeho dizertační práce ukazuje na jeden z hlavních směrů, kterými se ubírá současný vývoj eliminačních terapeutických technik: spojení separační účinnosti techniky imunoadsorpce, která zvyšuje selektivitu a účinnost eliminace patogenní substance, se zajištěním bezpečného provedení výkonu a se současným ověřením efektu metody při použití široké škály vyšetřovacích postupů. MUDr. Martin Blažek prováděl dlouhodobá sledování souboru 9 nemocných s familiární hypercholesterolemií, kteří byli léčeni opakovanou LDL-aférou na bazi imunoadsorpce. Výkony se prováděly pomocí separátoru Cobe Spectra a adsorpčně-desorpčního zařízení ADA-Medicap s adsorbery Lipocard Pocard. Autor ve své práci použil techniku, která je založená na specifické imunitní reakci antigen-protilátka, při níž jsou na nosiči imunoadsorpční kolony na povrchu sefárovového gelu navázány ovčí protilátky proti apolipoproteinu B100 (apoB100), který je hlavní proteinovou složkou LDL cholesterolu.

Ve své dizertační práci se MUDr. Martin Blažek zaměřil na sledování změn v hematologickém a biochemickém profilu nemocných léčených LDL-aférou a na vyhodnocení významu těchto změn. MUDr. Martin Blažek se také pokusil nalézt časné markery účinnosti LDL aferézy (velikost a funkce krevních destiček, normalizace zvýšené aktivity adhezních molekul, aktivity endotelu nebo fibrinolýzy či spektra lipoproteinů).

Autor hodnotil výsledky pilotní studie pomocí analyzátoru primární hemostázy, jejíž výsledky měly přispět k zavedení nově dostupné laboratorní techniky (Dade Behring PFA-100) do laboratorní praxe. Efekt LDL aferézy byl dále sledován pomocí morfologických změn v oblasti karotických tepen pomocí neinvazivního UZ vyšetření.

Vyhodnocení a interpretace výsledků měla pomoci optimalizaci léčebného procesu LDL-aferez u nemocných s familiární hypercholesterolemií, včetně co nejúčinnějšího provedení jednotlivých výkonů, stanovení optimálních intervalů mezi jednotlivými výkony a minimalizaci nežádoucích vedlejších účinků. Autor se věnoval ve své práci také počítačovým simulacím a přípravě programu pro průběh léčebného výkonu se stanovením optimálního počtu imunoadsorpčních cyklů a objemu ošetřené plazmy.

Vzhledem k tomu, že v České republice je více než 50 % všech úmrtí způsobeno kardiovaskulárním onemocněním, je zavedení účinných terapeutických postupů a ověření jejich účinnosti, velmi významné jak z pohledu zdraví jednotlivce a společnosti tak i z ekonomického hlediska.

V rešeršní části dizertace se autor podrobně věnuje dosavadnímu stavu znalostí, vyšetřovacím postupům a použití extra-korporálních eliminačních technik. Rešerše je rozsáhlá a odkazuje se celkem na 256 prací. Uchazeč ukazuje, že má o problematice dobrý přehled a jeho rešerše sama o sobě by mohla být dobrým základem pro samostatnou přehlednou práci v odborném časopise.

Při výzkumu byla nalezena řada vzájemných vztahů a změn v hematologickém a biochemickém profilu nemocných, z nichž některé jsou zcela původní. K těmto poznatkům patří především ověření vlastností a účinnosti adsorbéru Lipopak. Pro klinickou interpretaci jsou nejvýznamnější ověření bezpečnosti metody bez významných výkyvů v hladinách hematologických a biochemických ukazatelů a nalezení změn, které korelují se zlepšením reologických vlastností krve. Autor ve výsledcích své práce prokázal významný efekt metody LDL-aferezy v redukci hlavních patogenetických činitelů familiární hypercholesterolemie, zejména hladin LDL cholesterolu a lipoproteinů.

Na základě dalších výsledků autor prezentuje, že časným ukazatelem účinnosti LDL-aferez může být sledování hladin solubilního E-selektinu a MCP-1. V podmínkách specializované laboratoře lze provádět i sledování agregčních vlastností krevních destiček nebo primární hemostázy, které však patří k technicky a ekonomicky náročnějším postupům. LDL afera neměla vliv na velikost destiček nebo hodnoty hematokritu. Účinným se ukázalo sledování efektu LDL-aferez na morfologické ukazatele pomocí měření vrstvy intima-media (IMT) specializovanou ultrazvukovou metodou. Autor uvádí úspěšnou optimalizaci metody za pomoci počítačových simulací a přípravy programu pro upřesnění predikce průběhu léčebného výkonu se stanovením optimálního počtu imunoadsorpčních cyklů a objemu ošetřené plazmy. K ekonomizaci nákladné imunoadsorpční terapie přispěly výsledky zkoumání účinnosti a selektivity adsorbérů po jejich delším používání.

Velký význam má hledání časných markerů účinnosti metody a způsob monitorování aktivity sklerotických změn u nemocných v průběhu terapie, zachování kvality života nemocných a ekonomizace této doposud velmi nákladné terapie.

V průběhu 463 LDL-aferez se vyskytly pouze v 29 případech (6,26 %) méně závažné nežádoucí reakce, které se podařilo velmi rychle upravit. Je však nutné, aby výkony prováděl specializovaný a zkušený tým pracovníků.

Celá disertační práce je obsahově i formálně velmi přehledná, bohatě dokumentovaná a prokazuje, že MUDr. Martin Blažek je schopen samostatně vědecké a výzkumné práce a je schopen i výsledky své práce sdělit ostatním.

Mohu tedy konstatovat, že uchazeč vytyčené cíle splnil.

Ráda přiznávám, že jsem dizertační práci četla s velkým zájmem. Nedostatky, na které jsem narazila, jsou nepodstatné a pouze formální. Bylo by jistě optimální, kdyby autor mohl ověřit své zkušenosti s imunoadsorpční technikou na větším počtu

pacientů. Tento relativní nedostatek je však úspěšně kompenzován sledováním a pečlivým vyhodnocením výsledků ze statisticky vyhovujícího počtu výkonů.

Z pohledu účinného a bezpečného provedení výkonů bych považovala za vhodné upřesnit provádění antikoagulace v průběhu výkonů.

Jaká hodnota APTT se považuje za dostatečnou pro zachování účinnosti imunoabsorpčních kolon a současně pro bezpečnost pacienta? Ověřoval autor efekt antikoagulace heparinem prostřednictvím testu APTT u nemocného po výkonu, zvláště u ambulantních nemocných?

Prosím o upřesnit odvození vztahu $m_{\text{adscol}} = 208.C_0 + 500$ na straně 72.

Závěr:

Doporučuji dizertační práci MUDr. Martina Blažka „Změny vybraných laboratorních parametrů metabolismu a faktorů hemostázy u nemocných s vrozenou poruchou metabolismu lipidů v léčbě LDL-aférezou“ k obhajobě.

V Praze 26. 3. 2006

MUDr. Zdenka Gašová, CSc.
Vedoucí aferetického oddělení ÚHKT,
U nemocnice 1, Praha 2, 128 20
tel.: 2 21977 342,
e-mail: zdenka.gasova@uhkt.cz