

Oponentský posudek dizertační práce

Název práce: Ischemická choroba srdeční – od patofyziologie ischemické mitrální regurgitace k perkutánní koronární intervenci

Autor práce: As. MUDr. Viktor Kočka

Studijní program: Fyziologie a patofyziologie člověka

Pracoviště: III. Interní-kardiologická klinika 3. LF UK a FNKV

Školitel: Prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc.

Rok: 2014

Zpracovatel oponentského posudku:

Jméno: MUDr. Michael Želízko, CSc.

Pracoviště: Klinika kardiologie IKEM, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4

e-mail: michael.zelizko@ikem.cz

Datum vypracování: 6. 6. 2014

Text posudku:

Předložená dizertační práce má 69 stran vlastního textu, 12 stran citací a je doplněna přehledem publikační činnosti autora a kopiemi publikovaných prací se vztahem k tématu. Tématicky je práce věnována třem okruhům: 1) problematice ischemické mitrální regurgitace a 2) problematice koronárních stentů a restenózy a 3) problematice biodegradabilních stentů

Odborná část

V úvodu do problematiky autor uvádí mechanismus, prevalenci, patofyziologii, diagnostiku, prognostický význam a terapii ischemické mitrální regurgitace (MR). Typickým nálezem je absence primárního organického poškození mitrální chlopně, mechanismem vzniku je dilatace mitrálního anulu a porušená zóna kooptace. Prevalence v éře primární percutánní koronární intervence (PCI) není známa, diagnostika je dominantně echokardiografická, včetně stanovení hemodynamické významnosti a dynamiky při zátěži. Údaje o prognostickém významu ischemické mitrální regurgitace pocházejí zpravidla z 90. let minulého století. V léčbě se uplatňuje revaskularizace společně s anuloplastikou, indikace k výkonu jsou značně individuální. V kapitole o percutánní koronární intervenci jsou uvedeny základní, obecně známé principy výkonu, podrobněji je rozvedena problematika biodegradabilních stentů.

1. Ischemická mitrální regurgitace

Autoři si vytyčili cíl identifikovat parametry, které signalizují pooperační zlepšení středně významné mitrální regurgitace u nemocných s ICHS, kteří podstupují revaskularizaci. Metodika práce je přiměřená, zahrnuto bylo 135 konsekutivních pacientů se středně významnou MR, vyšetřeni byli dle předem daného protokolu (klinické vyšetření, echokardiografie pro hodnocení významnosti MR, SPECT na průkaz viability). Po revaskularizaci došlo u téměř poloviny pacientů ke zmenšení mitrální regurgitace, u čtvrtiny se MR nezměnila a u čtvrtiny se MR zhoršila. Prediktivními faktory zlepšení MR byl průkaz viability dysfunkčních segmentů (senzitivita 84%, ale specifická 66%) a dyssynchronie mezi papilárními svaly < 60 ms (senzitivita 82%, specifická 91%). V rámci klinického sledování byly nejsilnějšími rizikovými faktory pro ukazatel celkové mortality a hospitalizace pro srdeční selhání významnost mitrální regurgitace, absence viabilních segmentů a dyssynchronie papilárních svalů.

Výsledky dosažené v této části práce odpovídají původní anotaci cílů. Nelze říci, že by se jednalo o zcela nové poznatky, spíše o potvrzení patofyziologických principů, nicméně tyto jsou v souladu s dosud publikovanými pracemi. V této souvislosti mám na autory následující dotazy:

1. Jak koreluje významnost klidového a zátěžového posouzení mitrální regurgitace s ohledem na preload a afterload
2. Lišila se farmakologická léčba v jednotlivých skupinách
3. Změnily výsledky jejich práce indikace k výkonům na mitrální chlopně u pacientů se středně významnou mitrální regurgitací, pokud ano, v jakém smyslu

V další části věnované problematice mitrální regurgitace autoři vycházeli z registru nemocných, kteří podstupují diagnostickou srdeční katetrizaci. V tomto souboru identifikovali pacienty s dominující ischemií myokardu, kteří byli předvedeni na kardiokirurgickém indikačním semináři a měli současně alespoň lehkou mitrální regurgitaci. O několikanásobné selekci tohoto souboru vypovídá, že z celkového počtu 3 677 katetrizovaných identifikovali pouze 87 nemocných, u kterých sledovali dlouhodobé 5 leté přežívání v závislosti na léčbě (CABG vs PCI vs konzervativní léčba). Malý počet

nemocných, významné rozdíly ve věku, pohlaví neumožnil nalézt žádný parametr, který by predikoval krátkodobou mortalitu. Dlouhodobá mortalita byla nižší u nemocných po předchozí revaskularizaci. Závěry této části práce jsou spekulativní a popisné, některé formulace pak nepodložené danou prací (těsný vztah mezi revaskularizací, ischemickou MR a dlouhodobým přežíváním), i když mohou být reálné. Je však nutné připustit, že takto definovaný a dlouhodobě sledovaný soubor je obtížné nalézt. To ostatně potvrzují i výsledky studie STICH, která hodnotila efekt antiremodelačních výkonů na levé komoře srdeční u nemocných s ischemickou kardiomyopatií. Po dlouhém náboru a složité randomizaci nebyl efekt antiremodelačních výkonů prokázán. Studie byla iniciována v roce 2002 a publikována až v roce 2009. Se závěry autorů podtrhující význam revaskularizace pro dlouhodobou prognózu je tak možné empiricky souhlasit.

2. koronární stenty a restenóza

Autoři využili technologie plazmatem indukované chemické depozice uhlíku ve formě nanodiamantové disperze (NCD), kterou aplikovali na koronární stent (fyzikální část této práce byla provedena ve Fyzikálním ústavu Akademie věd ČR). Stenty byla následně implantovány na prasečím modelu standardní technikou a restenóza byla hodnocena kontrolní koronarografií a metodou optické koherenční tomografie v odstupu 6 týdnů. V podskupině stentů s povrchovou úpravou NCD autoři prokázali menší plochu neointimální hyperplazie oproti kontrolní skupině bez povrchové úpravy (1,6 vs. 2,4 mm²). Současně byla prokázána dobrá apozice stentu (což ovšem nepřekvapí vzhledem k „oversstretch injury“ modelu restenózy a z dnešního pohledu vysoké tloušťky strutu použitého stentu – 110 um).

Tuto část práce považuji z celé habilitační práce autora za nejcennější z následujících důvodů:

- Jedná se o animální experiment
- Využívá nejmodernější technologie (nanotechnologie, hodnocení nálezů pomocí OCT)
- Výsledky obdobných prací vedly v minulosti k využití technologie tzv. pasivního pokrytí stentů s využitím v klinické praxi
- Práci autor zjevně z velké části provedl samostatně

Mám jediný dotaz:

- Jaké předpokládá autor využití pasivně pokrytých stentů v éře DES a BVS

3. Biodegradabilní stenty v terapii akutního infarktu myokardu

Práce zahrnuje nemocné s akutním infarktem myokardu s elevacemi ST úseku (STEMI) s vhodnou velikostí infarktové tepny (2,3-3,6 mm) a délky léze (do 24 mm), kterým byl implantován biodegradabilní stent (BVS). Jednalo se o prospektivní registr. O selekci nemocných svědčí, že ze 142 pacientů se STEMI bylo do registru zařazeno 41 nemocných (29%). Nemocní s BVS byli porovnání s kontrolní skupinou s implantovaným metalickým nebo lékovým stentem, zvláště byla hodnocena podskupina nemocných se srdečním selháním. Základní charakteristiky se zásadně nelišily, procedurální faktory již ano (použití trombektomie, velikost stentu). Zajímavá jsou následující zjištění:

- Akutní recoil BVS je téměř 10%
- Nekompletní apozice je minimální – pouze 1,1% všech vláken stentu BVS
- Disekce na hraně stentu u 38% pacientů

Klinické sledování po dobu 6 měsíců prokázalo subakutní trombózu stentu u jednoho pacienta s BVS, ostatní sledované klinické parametry nebyly překvapující a nejsou podrobně uvedeny. Studie je

cenná z pohledu využití nové technologie BVS u pacientů, kde je snaha zachovat fyziologickou reaktivitu koronárních tepen u převážně mladších pacientů. Limitací studie je malý počet nemocných, selekční kritéria a absence randomizace – interpretace klinických výsledků je tak obtížná. Naopak, data z angiografie a OCT budou velmi cenná po doplnění plánovaných kontrolních vyšetření v odstupu 1 a 3 let, jak autoři plánují.

V této souvislosti mám na autora následující dotazy:

- Jak si vysvětluje rozdíl v proximálním referenčním diametru mezi OCT a angiografií
- Akutní recoil 9,7% je nezvykle vysoký – jaké je vysvětlení a klinická implikace
- Vysoký podíl disekce na hraně stentu – jaké jsou klinické konsekvence
- Považuje auto metodu OCT za vhodnou i pro detekci tzv. nestabilních lézí v neinfarktovém povodí

Souhrnné hodnocení

Práce se zabývá třemi relativně samostatnými okruhy problémů, které jsou aktuální, v řadě případů s kontroverzními přístupy v klinické praxi (intervence u ischemické mitrální regurgitace), či novými technologiemi. Při prvním pohledu je patrná určitá roztržitost práce, jednotlivá témata spolu nesouvisí, což nepřímo dokládá i samotný název dizertační práce: „Ischemická choroba srdeční-od patofyziologie ischemické mitrální regurgitace k perkutánní koronární intervenci“. Tento fakt je asi jedinou podstatnou výtkou předložené práce. Jako drobné nedostatky je možno uvést i určité formulace v diskuzi, které vyjadřují spíše stanovisky autora a s vlastními závěry práce nesouvisí.

Při celkovém hodnocení však jednoznačně převažují klady:

1. Aktuálnost a náročnost zadání
2. Jednotlivé kapitoly mají logickou strukturu, přesně vymezený cíl práce, zvolena je správná metodika, výsledky jsou uvedeny přehledně včetně odpovídajícího statistického zpracování, v diskuzi autor jasně prokazuje hlubokou znalost dané problematiky
3. Po formální stránce práce splňuje standardy kladené na dizertační práci, rozsah je dostatečný, grafika tabulek, grafů či obrázků je odpovídající, použitá literatura obsahuje seznam 89 citací
4. Výsledky práce mají jednoznačný klinický výstup a jsou pro praxi využitelné (projekt Prague-19 s biodegradabilními stenty předpokládá další pokračování práce a dlouhodobé sledování souboru, má tak potenciál dalších výstupů), na experimentální práci autor prokázal schopnost týmového přístupu
5. Autor dokládá své zkušenosti výčtem publikovaných prací, z nichž dvě byly zveřejněny v mezinárodním časopise s IF (první autor, kopie prací přiloženy za závěr), bohatá je i další doložená přednášková a publikační činnost autora

Na základě výše uvedeného hodnocení konstatuji, že práce splňuje všechny podmínky kvalitní dizertační práce, autor prokázal schopnost samostatného tvůrčího přístupu, je schopen jasně formulovat cíle práce, získat validní data a výsledky jednoznačně interpretovat. **Práci proto doporučuji k přijetí.**

V Praze dne 6. 6. 2014

MUDr. Michael Želízko, Ph.D.

