

**Oponentský posudek doktorské disertační práce MUDr. Miroslava Krocíka „Koronární nemoc srdečního štěpu“, vypracované na Klinice kardiologie IKEM, Praha**

Oponent: Prof. MUDr. Karel Horký, DrSc., II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN, Praha

---

Předložená disertační práce MUDr. Miroslava Krocíka řeší velmi aktuální problematiku vzniku, diagnostiky a prognózy koronární nemoci srdečního štěpu (KNSŠ) po transplantaci srdce. Aktuálnost tématu je dána nárůstem počtu transplantací srdce, jednoznačně nevyřešenou etiopatogenezou KNSŠ a nepříliš úspěšnou dosavadní prevencí a léčbou, stejně jako zhoršenou prognózou nositelů potransplantační koronární angiopatie.

Práce má klinicko-morfologicko-statistické zaměření. Relativně vysoký počet zařazených pacientů byl umožněn oborovými prioritami IKEM, kde disertant pracuje.

K prioritám práce patří, že autor k detekci změn na koronárním řečišti využil intravaskulárního ultrazvuku (IVUS), který je považován v poslední době za „zlatý standard“ pro koronární morfologii, který mnohem přesněji a podrobněji informuje o charakteru koronárních změn než selektivní koronarografie, nebo některé další neinvazivní metodiky. Na základě nálezů z IVUS se dá předpokládat, že u KNSŠ jde o podstatně difuznější změny než je běžná ateroskleróza tepen. Pokud se příčiny vzniku KNSŠ týká nabízí se 3 možnosti: přenesení aterosklerotických změn na cévách dárce, přenesení endoteliální dysfunkce od dárce nebo vznik endotelilání dysfunkce a ateroskleózy de novo.

Autor se ve své disertaci zaměřil na časné potransplantační období (29,8 dnů po transplantaci). Na souboru 166 nemocných prokázal častý výskyt časně detegované KNSŠ u 45% souboru. Ze sledovaných faktorů imunologické a neimunologické povahy prokázal, že se jako rizikové faktory pro vznik a rozvoj KNSŠ uplatňují jen **věk dárce a BMI příjemce**. Přesto, že se KNSŠ zhoršuje přežití pacientů po transplantaci, zvyšuje výskyt závažných srdečních příhod a klinických manifestací koronární nemoci, nepodařilo se autorovi prokázat statistickou analýzou, že by časně po transplantaci prokazovaná KNSŠ představovala nezávislý rizikový faktor pro výskyt těchto komplikací. Rutině prováděná léčba hyperlipoproteinemie, diabetes mellitus, arteriální hypertenze, stejně jako antiagregační léčba, nebo užití nových imunosupresiv jako je everolimus a sirolimus (TOR inhibitory) neovlivnila časnou formu KNSŠ..

Současný klinický význam předložené práce spočívá v průkazu existence KNSŠ již v časném období po transplantaci, možnosti predikce jejího výskytu a diagnostice postižených jedinců.

Vývoj jednoznačně účinných preventivních a léčebných postupů k ovlivnění KNSŠ je otázkou dalšího výzkumu.

Jako oponent za komisi bych se chtěl blíže zaměřit na formální stránku doktorské disertace MUDr. Kocíka. Předložená disertace celkem 93 stran a je klasicky koncipovaná jako jednotně upravená publikace, bez vložených separátních výtisků časopiseckých publikací. Podrobný úvod na 32 stranách i jeho uspořádání svědčí o podrobné orientaci disertanta v této problematice. Cíle disertace jsou jasně vytyčeny v 5 bodech na jedné straně. Popis sledovaných souborů je popsán na 6 stranách, metodiky na 8, včetně statistiky. Výsledky zaujmají 19 stran, z nichž většinu tvoří velmi přehledné a profesionálně zpracované grafy. Je jen škoda, že na grafu na str. 28 jsou žluté popisky tak malé, že jsou u 2 obrázků nečitelné. Po diskusi na 16 stranách následuje závěr (1 str.) a pak 97 recentních citací na 9 stránkách. Práce je psaná přehledně a čtivě, s malým množstvím překlepů. Jinak dobrou češtinu narušují některé nesystematičnosti v pravopisu - střídavé psaní s a z ve slovech jako prognóza X prognosa, diagnóza x diagnosa atd.

Trochu archaicky působí některé vazby, jako např. „akutní koronární syndromy jsou nevzácné“ místo běžného nejsou vzácné.

Oponovaná práce přinesla řadu poznatků, především morfologických z moderní metodiky IVUS, ukázalo časnost vzniku KNSŠ po transplantaci, význam jejích vývoje pro prognózu onemocnění a svými výsledky ovlivnila dosud vžitě představy o vzniku a vývoji KNSŠ.

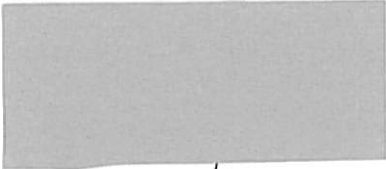
K práci mám následující dotazy a připomínky:

1. Jako jediné rizikové faktory pro rozvoj KNSŠ po transplantaci byly prokázány věk dárce - to je pochopitelné, protože starší cévy mohly být více patologicky změněny, a jako druhý RF BMI příjemce. Jak se dá tento statistický nález patofyziologicky vysvětlit? Nepříspěl by k tomu bližší morfologicko-strukturální rozbor?
2. Bylo by škoda nevyužít tak velký soubor transplantovaných nemocných i ke kontinuálnímu sledování dalšího vývoje KNSŠ. Nebude pracovní skupina v tomto směru dále pokračovat?
3. U pacientů léčených statiny není uveden druh a průměrná dávka statinů. Lze předpokládat, že by analogicky s nálezy regrese aterosklerózy při maximální dávce pravastatinu (80 mg/den) se mohly vyšší dávky statinů preventivně uplatnit i u KNSŠ?
4. Při užití cyklosporinu se někdy akcentuje nebo vzniká hypertenze (především po transplantaci ledvin)? Jaké jsou zkušenosti disertanta s touto komplikací?

5. V práci se opakovaně hovoří o neimunologických a imunologických rizikových faktorech vzniku KNSŠ. Jsou tyto imunologické mechanismy převážně celulární a lokalizované na koronárních cévách, nebo dochází k mobilizaci humorálních působků (např. endoteliálního růstového faktoru) a jejich vzdálenému působení s možností detekce změn např. MIT na karotidách).
6. Jsou změny v morfologii a funkci myokardiálních buněk po transplantaci důsledkem jen hypoxie nebo ischemie při popsáných cévních změnách, nebo jsou kombinací i postižení myokardu rejekcí?
7. V autoreferátu chybí český soubor, je jen anglické summary a conclusion. Uvedeny jsou zde jen 3 literární citace.

Přes tyto uvedené připomínky a dotazy prokázal MUDr. Miroslav Kocík schopnost samostatné vědecké práce, konciseho zpracování získaných výsledků a jejich publikační zpracování. Protože splnil i ostatní zákonné podmínky **doporučuji, aby MUDr. Miroslavu Kocíkovi byl po úspěšné obhajobě udělen titul „doctor philosophiae“ se zkratkou PhD za jménem.**

V Praze, 11.7.2007.



Prof. MUDr. Karel Horký, DrSc.,

oponent,

II. interní klinika kardiologie a angiologie LF UK a VFN,

Praha 2, U nemocnice 2.