

Oponentský posudek

doktorské disertační práce MUDr. Blanky Skalické na téma

“Přínos nových imunosupresiv po transplantaci srdce. Zhodnocení dvou klinických indikací takrolimu“.

Vypracoval prof. MUDr. Karel Horký, DrSc., II. interní klinika 1.LF UK, Praha

S předloženou doktorskou disertační prací MUDr. Blanky Skalické jsem měl možnost se seznámit a vypracovat první oponentský posudek 22.11.2008. Po obsahové a odborné stránce doktorská disertace splňovala již tehdy kritéria pro předložení k oponentuře komisi pro obhajobu. Nevyjasněnou otázkou byla problematika uspořádání publikací autorky podle zvyklých pravidel a jasného vyznačení relevantních publikací v časopisech s IF. Proto byla obhajoba odložena do splnění těchto podmínek. Podmínky byly splněny, alespoň pokud se týká nového autoreferátu, ve vlastním rukopisu disertace seznam publikací autorky je stejný jako v původní práci. Vzhledem k tomu, že jde převážně o administrativní záležitost a nikoliv vědecké nedostatky je možné připustit disertaci k doktorské obhajobě s nutností vysvětlení nepřesností až při obhajobě.

Z novelizovaného autoreferátu autoreferátu je patrné, že disertantka publikovala celkem 7 vědeckých sdělení in extenso, z toho 4 týkající se přímo řešené problematiky (2 v časopisech s IF), tři další s problematikou velmi blízkou. U publikace, která byla přijata ve *Physiological Research* je třeba doložit potvrzení redakce o přijetí.

Konkrétní obsah předložené doktorské disertační práce MUDr. Blanky Skalické se zabývá závažnou a aktuální problematikou – řeší některé dílčí problémy optimalizace imunosupresivní terapie u pacientů po ortotopické transplantaci srdce. Obecně je k léčbě využívána klasicky trojkombinace cyklosporinu A, azathioprinu nebo mykofenolát mofetilu a prednisonu s řadou nežádoucích vedlejších účinků.

Hlavními dvěma okruhy otázek, které disertantka řeší v předložené disertaci je:

- a) srovnání postavení novějšího typu imunosupresiva takrolimu v léčbě opakovaných epizod rozvoje akutní rejekce u pacientů po OTS ve srovnání s klasickou trojkombinační léčbou
- b) možného ovlivnění komplikující výrazné dyslipidemie při léčbě cyklosporinem A, která významně přispívá ke koronární nemoci štěpu..

Léčba hyperlipoproteinemie statiny (alespoň některými) je potenciálně nebezpečná pro možnou interakci s cyklosporinem A (společná cesta metabolismu cestou cytochromu P-450 izoenzym 3A4). Naproti tomu takrolimus, metabolizovaný jinou cestou, se statiny neinteraguje, ovlivňuje koncentraci lipidů podstatně méně a spíše pozitivně..

Na těchto dvou základních východiscích je pak postavená celá problematika disertační práce, která má obvyklou strukturu kombinace vlastního psaného textu (celkem 37 stránek včetně seznamu citované literatury) a xeroxových kopií již publikovaných autorčiných prací. Celá disertace je rozdělena do 12 kapitol a již ze stránkového rozsahu vyplývá její značná stručnost. První tři kapitoly tvoří úvod do celé problematiky (zaujímají jen 9 stránek), východiska práce dokonce jen 4 řádky.

Vlastní 2 studie, na kterých je celá vědecká hodnota této disertace založena včetně diskuse zaujímá 16 stránek.

Přes tuto stručnost zhodnocení vlastních studií, z nichž první je retrospektivní a druhá prospektivní, dovoluje jednoznačné závěry, že takrolimus je vhodnou a dobře tolerovanou léčbou nejen u probíhající akutní rejekce, ale i u pacientů při opakovaných epizodách buněčné rejekce (studie I).

Ve studii II byl prokazatelně patrný příznivý vliv konverze cyclosporinu A na tacrolimus a změny fluvastatinu za atorvastatin na dyslipidemií, zejména v kombinaci se statiny. Tato kombinace se ukázala být nejen účinnou, ale i bezpečnou z hlediska vzniku myopatie a rhabdomyolýzy. Po dobu více jak 13 měsíců léčby se významně snížila hladiny celkového cholesterolu, ale také LDL-cholesterolu a Apo-B a nevyvolala závažnější myopatické postižení.

Z výsledku je patrné, že předložená disertační práce přinesla několik významných nových poznatků, které nejsou jen ryze prakticko-empirické, ale jsou založeny na patofyziologickém rozboru účinku jednotlivých užitých farmak a uspořádání klinických studií. Řada z nich byla publikována v renomovaných časopisech.

K seznamu publikací v rukopisu disertace mám výhrady, zmíněné již v prvním oponentském posudku:

- a) Ve vlastní disertaci jsou uvedeny na str. 38. jiné práce, než jsou pak zařazeny do disertace jako xeroxové kopie publikací. Publikace neodpovídají ani počtem ani pořadím zmíněnému seznamu na str. 38. Jsou sem zařazena i abstrakta přednášek a posterů ze sjezdů.

- b) V novém autoreferátu byly tyto připomínky zohledněny a jasně z uvedeného seznamu vyplývá, že MUDr. Skalická in extenso publikovala 7 publikací, z toho 2 v časopisech s IF. U druhého článku je uvedeno jen přijetí, chybí však potvrzení redakce *Physiological Research*.

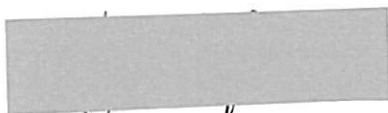
Z dalších dotazů a připomínek vyjímám:

1. Rukopis je psán pečlivě, jen s minimem překlepů. V některých větách jsou užity zřejmě v transplantologii běžné, ale obecně méně užívané výrazy, jako je konverze z cyklosporinu na takrolimus, nebo jsou formulačně nešikovné: „prezentovaný antigen prezentující buňkou (s.7.)“, na s. 8 místo Kusingoidní habitus patří Cushingoidní habitus, na s. 10 „narozdíl“ místo na rozdíl
2. Jak autorka vysvětlí častější výskyt hirsutismu po cyklosporinu A? Jde o zvýšení hladin virilizujících hormonů nebo zvýšení periferní citlivosti receptorů v cílových tkáních?
3. Ve 2 vlastních studiích byli z velkého počtu transplantovaných vybráni pacienti retrospektivně podle určitých kritérií (vybráni nemocní s vysokým Banffským skóre, nebo vyšší koncentrací cholesterolu). Jak byl výběr prováděn, byli nemocní před tím intensivně léčeni? Nebylo by průkaznější mít alespoň u prospektivní studie II. paralelní kontrolní skupinu s placebem místo hypolipidemika (nebo s původním hypolipidemikem) k objasnění přímého pozitivního vlivu takrolimu na koncentrace lipidů?
4. U pacientů ve vlastních studiích byly sledovány jen základní rutinní parametry. Pouze hladina takrolimu byla stanovována asi mimo tyto rutinní testy. Jakou metodou a kde byl takrolimus v plazmě sledován. Jak se autorka podílela na provádění celkového protokolu studií, které metodiky zavedla a které prováděla?
5. Poruchy metabolismu glukózy u OTS jsou závažnou komplikací a jejich výskyt se zvyšuje po podávání takrolimu. Proto mne překvapuje, že této problematice je v celé disertaci věnováno jen 15 řádků.
6. Poisitíní je skutečnost, že nový autoreferát zodpověděl řadu otázek týkajících se publikační aktivity disertantky.

Přes tyto připomínky, dotazy a komentáře se domnívám, že autorka prokázala schopnost samostatné vědecké práce, interpretace získaných výsledků a jejich prezentace v renomovaných časopisech. Pokud se objasní nejasnosti kolem seznamu vlastních

publikací a pokud autorka úspěšně obhájí svoje téze před komisí pro obhajoby doktorských prací **navrhuji komisi, aby udělila MUDr. Blance Skalické vědeckou hodnost Philosophiae Doctor, ve zkratce PhD za jménem.**

V Praze, dne 28. 8. 2009.



Prof. MUDr. Karel Horký, DrSc.,

II. interní klinika kardiologie a angiologie 1.LF UK a VFN.,

U nemocnice 2, 128 08 Praha 2