

## Oponentský posudek doktorské disertační práce

MUDr. Blanka Skalická:

### **Přínos nových imunosupresiv po transplantaci srdce Zhodnocení dvou klinických indikací tacrolimu**

Kandidátka předkládá disertační práci s názvem „*Přínos nových imunosupresiv po transplantaci srdce. Zhodnocení dvou klinických indikací tacrolimu*“, vycházející z jejího doktorského studijního programu v oborové radě *Fyziologie a patofyziologie člověka*.

Téma práce bylo zvoleno vhodně jak z hlediska jeho aktuálnosti, tak z hlediska pracoviště, kde bylo vypracováno, kde problematika transplantační medicíny a s tím spojeného výzkumu patří k hlavním vědeckým tématům IKEM.

Transplantace srdce představuje dnes etablovanou metodu léčby terminální fáze srdečního selhání. Zásadním limitem ideálních výsledků, stejně jako u ostatních orgánových transplantací, je rejekce štěpu a s tím spojená nutnost aplikace imunosupresivní terapie. Hledání optimálního protokolu imunosupresivní terapie je s určitou nadsázkou povinností všech center zabývajících se transplantacemi orgánů ve snaze minimalizovat četnost a závažnost epizod akutních rejekcí a zároveň omezit velmi závažné nežádoucí účinky této léčby.

Strategie imunosupresivní terapie má tedy klíčový dopad na osud pacientů a vedle nedostatků vhodných dárců je hlavním tématem transplantační medicíny.

Stále platí, že kalcineurinové inhibitory jsou základním kamenem všech imunosupresivních schémat. Vedle cyklosporinu do hry vstoupil tacrolimus a je nepochybně nutné pomocí kvalitních studií specifikovat postavení těchto kompetitivních imunosupresiv.

Z uvedeného vyplývá vysoká aktuálnost zvoleného tématu s možným bezprostředním dopadem na klinickou praxi.

Autorka předkládá práci na 38 stránkách textu, který obsahuje 5 tabulek, 5 obrázků a 67 citací, z nichž 30 bylo publikováno v posledních 5 letech. Na závěr jsou přiloženy publikace autorky.

Práce je rozdělena na stručný teoretický úvod a klinickou část.

V teoretickém úvodu autorka rozebírá problematiku akutní rejekce po transplantaci srdce, podává přehled nejdůležitějších imunosupresiv užívaných ve schématech udržovací imunosuprese po transplantaci srdce.

Klinická část je rozdělena na 2 studie:

#### *1. Konverze na tacrolimus u pacientů po transplantaci srdce s rekurentní rejekcí*

Jedná se o retrospektivní konverzní studii hodnotící soubor 17 pacientů, u kterých byla provedena konverze CSA na Tac pro rekurentní nebo persistující epizody akutní rejekce. U všech pacientů byly hodnoceny 3 biopsie před konverzí a 3 biopsie po konverzi. Dále byly hodnoceny standardní nežádoucí účinky CSA a Tac.

Byl prokázán statisticky významný pokles incidence akutní rejekce ve vyšetřovaných biopsických vzorcích a statisticky významný pokles hladin cholesterolu v séru po konverzi na Tac.

## *2. Bezpečnost a účinnost kombinované terapie atorvastatinem a tacrolimem u pacientů po transplantaci srdce.*

Byl prospektivně hodnocen soubor 30 pacientů po transplantaci s hypercholesterolémií. Byla provedena konverze CSA na Tac a původní statin fluvastatin byl vyměněn za atorvastatin. Pacienti byli v pravidelných intervalech laboratorně sledováni po dobu 13 měsíců. Bylo prokázáno statisticky významné snížení cholesterolu, LDL-cholesterolu, triacylglycerolů a apo-B.

Obě klinické studie jsou správně členěny. Výsledky jsou demonstrovány v graficky přehledných tabulkách, obrázcích a jsou popsány v textu. V závěru je přehledná diskuse výsledků studie s publikovanými daty.

Autorka celkově došla k závěru, že tacrolimus je účinné imunosupresivum k léčbě u pacientů s opakovanými epizodami a pokračující akutní rejekcí, rovněž byl prokázán jeho příznivý vliv na dyslipidemii v kombinaci s atorvastatinem. Výsledky obou studií se staly jedním z podkladů pro praktické užívání Tac v Kardiocentru IKEM u pacientů po transplantaci srdce.

Limitem obou studií je malý soubor pacientů, cennější závěry by přinesly prospektivní randomizované studie. Rovněž by byl vhodný podrobnější přehled problematiky imunosupresivní terapie u pacientů po transplantaci srdce v teoretickém úvodu.


Cíl disertační práce byl splněn. Práce je po formální stránce pěkně a pečlivě vypracována, statistické hodnocení je správné. Práce potvrdila, že autorka je schopna samostatně vědecky pracovat a vyřešit složitou problematiku s důležitými praktickými závěry. Praktický význam potvrzují i publikace autorky v této oblasti. V příloze je 5 publikací autorky, jejichž téma se kryje s tématy předložené práce. U 3 prací je autorka uvedena jako první autor. Přijaté publikace potvrzují kvalitu předložené práce.

Hodnocení předložené práce je kladné.

Doporučuji proto práci k obhajobě před příslušnou komisí podle paragrafu 47 VŠ zákona 111/98 Sb. Po úspěšné obhajobě a uspokojivém zodpovězení všech dotazů doporučuji udělení titulu Ph.D.

Dotazy:

1. Jaká je strategie indukční imunosupresivní terapie u pacientů po transplantaci srdce na Vašem pracovišti.
2. Jaká jsou nyní přesná indikační kritéria ke konverzi CSA na Tac u pacientů po transplantaci srdce na Vašem pracovišti.

  
Doc. MUDr. Robert Lischke, PhD

V Praze 22.12. 2008