



I. interní klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové
a Lékařské fakulty UK v Hradci Králové
přednosta kliniky
prof. MUDr. Jan Vojáček, DrSc.



Posudek na doktorandskou disertační práci

Univerzita Karlova v Praze

Fakulta

1. lékařská fakulta

Studijní obor

Fyziologie a patofyziologie člověka

Uchazeč

MUDr. Hana Skalická

Pracoviště

II. interní kardiologická klinika 1. LF UK

Doktorandská disertační práce

Regenerace myokardu po intrakoronární aplikaci mononukleárních buněk dostní dřeně u pacientů s akutním infarktem s opožděnou reperfuzí a dysfunkcí levé komory

Oponent

prof. MUDr. Jan Vojáček, DrSc.

Pracoviště

Univerzita Karlova v Praze,
Lékařská fakulta Hradec Králové

Předložená práce se velmi podrobně zabývá závažnou tematikou aplikace kmenových buněk u nemocných po infarktu myokardu s těžkou poruchou funkce levé komory srdeční. Tato problematika před nedávnem ukazovala velmi slibné nálezy a zdálo se, že nic nebrání jejímu širokému využití v klinické praxi. Do svého repertoáru ji začalo zařazovat mnoho kardiologických pracovišť. Po počátečních výsledcích však vznikla celá řada nových otázek, upřesňovala se nejen metodika, ale především teoretické základy účinku a změn kmenových buněk v obnově funkce myokardu. Všeobecný konsenzus nakonec byl, že tento způsob léčby se znovu navrácí do experimentu, i když je nepochybně velmi slibný, nicméně vyžaduje obrovské

množství další, především teoretické práce k objasnění svojí základní podstaty. Z těchto důvodů je jistě přínosem práce MUDr. Hany Skalické, která velmi podrobně zhodnotila osud a nálezy na malé skupině 17 nemocných léčených intrakoronární aplikací kmenových buněk a 10 pacientů v kontrolní skupině. Jedná se o randomizovanou studii. V této prospektivní studii byla provedena celá řada velmi důležitých vyšetření, včetně podrobného echokardiografického vyšetření, dobutaminové echokardiografie, kontrolního koronarografického vyšetření a vyšetření myokardiální viability pomocí SPECT. Samozřejmě byla hodnocena kvalita života, EKG a zátěžové vyšetření.

Doktorandka měla nelehkou úlohu zhodnotit v této malé randomizované studii přínos metody intrakoronární aplikace kmenových buněk. I když studie byla od začátku postihována určitými problémy – především úmrtím 2 pacientů v aktivní skupině v důsledku odběru kmenových buněk, přesto se domnívám, že MUDr. Hana Skalická dovedla vytěžit z omezených možností maximum.

Doktorandská práce je velmi pečlivě zpracovaná, má celkem 157 stránek, v příloze jsou *in extenso* publikované práce, v nichž doktorandka je třikrát první autorkou, jinak spoluautorkou.

K práci jsou přiloženy publikace autorky ve vztahu k disertaci, z nichž 2 jsou v časopisech s impakt faktorem., z toho jednou 9,2, v další práci je disertantka uvedena jako první autorka. Bez impakt faktoru v recenzovaných časopisech jsou další 2 práce ve vztahu k tématu disertační práce, disertantka je dále spoluautorkou u dalších 4 prací s impakt faktorem a jedenkrát první autorkou a dvakrát spoluautorkou u dalších dvou prací v recenzovaných časopisech bez impakt faktoru.

Disertace má bohatou obrazovou dokumentaci s 31 grafy, 24 obrázky a 31 tabulkami.

V zásadě se dá říci, že přestože práce v řadě parametrů neprokázala rozdíly mezi aktivně léčenou a kontrolní skupinou, nakonec při 24 měsíčním sledování echokardiografických parametrů bylo nalezeno zlepšení funkce levé komory u aktivní skupiny oproti kontrolní skupině. Hlavním problémem předložené práce však zůstává, jak byla studie koncipována pokud jde o výskyt základního konečného bodu (*primary endpoints*), jaká byla statistická úvaha o změně jeho výskytu a s tím souvisejícího počtu nutně zařazených nemocných a zda vše bylo statistikem zpracováno a určeno množství nemocných, potřebných pro statisticky validní zpracování. Zdá se, že studie byla předčasně ukončena, není však uvedeno, zda bylo dosaženo požadovaného počtu pacientů, či zda byla studie předčasně ukončena a z jakého důvodu. To může ovlivnit statistické zpracování rozdílů v celé řadě ostatních parametrů.

K práci mám řadu následujících připomínek:

Hned v úvodu na straně 9 definice infarktu myokardu je přes 20 let stará a již neplatná, dvě nové definice infarktu myokardu jsou dnes zcela jiné a domnívám se, že by měly být použity.

Měla by být rozebrána v teoretické části u odstavce o remodelaci myokardu i úloha časně vzniklé dysynchronie a možnosti její léčby.

Ve sledované skupině 27 nemocných jsou u jednotlivých podskupin (17 nemocných a 10 nemocných) uváděna procenta - ze statistického hlediska je to příliš malý počet na to, aby byla procenta vypočítávána. Doporučuji uvádět jenom absolutní čísla.

V některých grafech (graf 3, graf 7) se podle rozložení zjevně nejedná o lineární závislost, tomu odpovídá i velmi nízký korelační koeficient (0,25, 0,44). U ostatních korelačních grafů chybí výpočet statistické významnosti.

Nabízí se otázka, jak se mohla na změnách funkce levé komory promítat revaskularizace. V průběhu studie byli v každé skupině 4 nemocní revaskularizováni nebo revaskularizace proběhla až po ukončení studie?

Na grafu 29 není jasno jaké jednotky jsou uváděny na ose y.

Vzhledem k tomu, že autoři vlastně pozorovali zlepšení funkce levé komory u nemocných po aplikaci kmenových buněk po 24 měsících, bylo by vhodné doplnit i ostatní vyšetření, hlavně dobutaminovou echokardiografii a SPECT scan k určení změny viability myokardu rovněž za 24 měsíců, ve studii, bohužel, byly provedeny jen ve 4 měsících.

Dále mám následující otázky:

Jak si doktorandka vysvětluje, že u této skupiny nemocných po primární PCI bylo nezvykle vysoké množství pacientů s TIMI flow <3?

Závěrem se domnívám, že přes obtížnost práce a objektivní problémy s řešením velmi závažné problematiky aplikace kmenových buněk u nemocných s akutním infarktem myokardu, tato práce na teoretické úrovni výrazně přispěla k dalšímu poznání uvedené problematiky, a nepochybně je to zásluhou doktorandky.

Závěr

Disertační práce MUDr. Hany Skalické „Regenerace myokardu po intrakoronární aplikaci mononukleárních buněk kostní dřeně u pacientů s akutním infarktem s opožděnou reperfuzí a dysfunkcí levé komory“ splňuje požadavky standardně kladené na disertační práce k obhajobě Ph.D. Práce přináší nové vědecké poznatky a staví řadu dalších otázek, které lze použít při další výzkumné činnosti. Vzhledem k tomu, že autorka předložila práci, která splňuje požadavky § 47 Zákona č. 111/1998 Sb., doporučuji Oborové radě pro obhajoby doktorských disertačních prací ve studijním programu Fyziologie a patofyziologie člověka přijmout uvedenou práci a na jejím základě udělit MUDr. Haně Skalické titul Ph.D.

V Hradci Králové dne 25. ledna 2011

Prof. MUDr. Jan Vojáček / DrSc, FESC, FACC

