

Oponentský posudek disertační práce MUDr Radovana Jirmáře na téma“Remodelace levé komory“

Předložená disertační práce MUDr Radovana Jirmáře s výše uvedeným názvem analyzuje data o úloze metabolismu kolagenu, získaná na souboru nemocných s akutním infarktem myokardu léčeném perkutánní intervencí.

Práce má rozsah 87 stran textu a je členěna na 4 oddíly.

1) Obecná část v rozsahu 26 stran textu, 4 obrázků a 2 tabulek shrnuje současné znalosti o procesu remodelace levé komory, zejména po infarktu myokardu. Tato část přináší definici remodelace levé komory obecně a diskutuje její etiopatogenezi, zejména u nemocných po infarktu myokardu. Poté přibližuje hlavní terapeutické zásahy směřující k prevenci nebo reverzi remodelace.

2) Původní práce o rozsahu 25 stran textu, 4 obrázků a 2 tabulek je prezentací vlastních výsledků studia metabolismu kolagenu u skupiny nemocných s prvním infarktem myokardu s elevacemi ST úseku, kteří byli léčeni primární perkutánní intervencí. Opírá se o analýzu markerů metabolismu kolagenu stanovených pomocí metody RIA ve vzorcích krve odebraných první, druhý, 30 a 180 den od vzniku akutního infarktu u 35 nemocných. Kontrolní soubor tvořilo 10 nemocných bez dysfunkce levé komory, kteří podstoupili diagnostickou selektivní koronarografii. Tito nemocní měli vyšetřeny markery metabolismu kolagenu před a druhý den po výkonu. Byly vyšetřeny eseje ukazující jak na syntézu kolagenu I a III (PICP- C-terminální propeptid kolagenu I a PIIINP – terminální propeptid prokolagenu III), tak na degradaci kolagenu I (ICTP – C-terminální telopeptid kolagenu I). Výsledky byly analyzovány s ohledem na úspěšnost nebo neúspěšnost koronární intervence při akutním infarktu a dále ve vztahu k následnému vývoji ejekční frakce levé komory a jejího objemu (známkám remodelace).

Změny metabolismu kolagenu byly detektovány již v prvních dnech infarktu myokardu, přičemž syntéza kolagenu I byla zvýšena déle jak měsíc od příhody. Syntéza obou typů kolagenu byla více vyjádřena u nemocných s neúspěšnou PCI a podobně u pacientů, u kterých nedošlo během 6 měsíců sledování k výraznějšímu zlepšení funkce levé komory srdeční. Nebyl přitom zjištěn rozdíl mezi předním a spodním infarktem myokardu. Nejdůležitějším poznatkem práce je, že hladiny PICP a PIIINP, stanovené 4.den akutního infarktu myokardu, předpovídaly změny ejekční frakce a enddiastolického objemu levé komory srdeční v průběhu půlročního sledování, a to bez ohledu na výchozí ejekční frakci nebo úspěšnost revaskularizace. Konkrétně šlo o hodnoty PICP nad 110 ug/l a PIIINP nad 4 ug/l.

3) Souhrn práce je podán v češtině a angličtině a doprovázen stručným přehledem nejdůležitějších výsledků práce.

4) Literatura autora shrnuje na 27 stranách publikační činnost předkladatele, kdy byl prvním autorem. Obsahuje 2 původní práce vycházející z daných výsledků, publikované v zahraničním písemnictví. Jedna z nich byla publikována v časopise s impact faktorem. Dále obsahuje jeden přehledový článek z Cor et Vasa o biochemických markerech metabolismu kolagenu po infarktu myokardu. Zbývající publikace zahrnují 2 abstrakta z tuzemských konferencí a 2 přednášky na sjezdu ČKS.

Předložená práce přináší originální výsledky o metabolismu kolagenu získané u skupiny nemocných s akutním infarktem myokardu a o potenciálním významu markerů syntézy a degradace kolagenu pro předpověď následné remodelace levé komory. Výsledky byly publikovány v zahraničním písemnictví.

K práci mám následující připomínky a dotaz:

1) téměř polovina nemocných byla léčena inhibitory ACE, což jsou léky omezující remodelaci levé komory a zasahující do syntézy kolagenu. V práci publikované v Int Heart J autor tento problém zmiňuje a ukazuje, že pacienti léčení inhibitory ACE měli menší progresi dilatace levé komory v průběhu sledování. Současně uvádí, že nebylo rozdílu v hladinách PICP a PIIINP u pacientů léčených a neléčených. Nebyly však prezentovány žádné numerické hodnoty nebo graf. Ve vlastní disertaci se autor tyto výsledky neuvádí.

2) V teoretickém úvodu autor zmiňuje srdeční resynchronizační léčbu jako jednu z možností zabránění progresi remodelace nebo její zvrácení (tzv. reverzní remodelace). Přestože jde o terapii, která prokazatelně navozuje reverzní remodelaci u pacientů se srdečním selháním třídy NYHA III-IV a poruchou nitrokomorového vedení vzruchu a probíhají studie, které by měly ukázat ještě větší efekt u nemocných v časnějším stádiu selhání, autor věnuje této léčbě pouze jednu citaci. Tato léčba by také byla ideálním modelem pro sledování metabolismu kolagenu ve vztahu ke klinické odpovědi. Plánuje autor tohoto modelu využít?

3) Remodelace levé komory a množství fibrózní tkáně má zřejmě vztah k následné manifestaci maligních arytmií po infarktu myokardu. Souvisí to s přítomností vazivové tkáně jako substrátu pro vznik arytmií typu reentry. Autor tuto problematiku v teoretickém úvodu nezmiňuje. Nakolik je známo o event. prediktivním významu markerů syntézy kolagenu a arytmiím?

Závěr: Autor prokázal v přeložené práci znalost sledované problematiky a schopnost zpracování získaných dat i jejich publikace. Ukázal tak schopnost tvořivé vědecké práce. Výsledky práce jsou přínosem k pochopení etiopatogeneze remodelace levé komory po infarktu myokardu a mohou přispět k účinněji identifikaci nemocných ohrožených jejím rozvojem. Práci doporučuji podstoupit k dalšímu řízení dle platných předpisů pro získání vědecké hodnosti PhD.



V Praze 16.2.2007

prof MUDr. Josef Kautzner, CSc.
přednosta Kliniky kardiologie IKEM v Praze