

Oponentský posudek

Na dizertační práci MUDr. Radovana Jirmáře „Remodelace levé komory“.

Remodelace levé srdeční komory po patologickém inzultu, nejčastěji po prodělaném infarktu myokardu je v posledních letech velmi aktuální a velmi studovaný kardiologický problém. Koncept remodelace levé komory je poměrně mladý, formulovali ho na základě experimentálních prací na zvířatech a klinicky ověřili studii na nemocných po prodělaném infarktu myokardu manželé Pfefferovi pod vedením legendárního prof. Eugena Braunwalda na Harvardově univerzitě v Bostonu před zhruba 20 lety. Velmi záhy se ukázalo, že stupeň a rozsah remodelace levé komory do značné míry určuje budoucí rozvoj a tíži srdečního selhávání. Studium procesu poinfarktové remodelace levé komory nabylo na významu zejména poté, co se ukázalo, že tento prognosticky jednoznačně nevýhodný proces lze příznivě ovlivnit farmakologicky, např. inhibitory ACE či dokonce dosáhnout jeho částečné reverze, jak bylo prokázáno pro betablokátory.

Výzkum procesu remodelace levé komory se soustředil převážně na studium kontraktilní srdeční tkáně – myokardu – její funkce a morfologických změn. Výzkumných prací zabývajících se změnami extracelulární matrix (ECM) v procesu remodelace je v literatuře poměrně málo, zejména těch, které studují problém z klinického hlediska. Největší předností předložené dizertační práce je podle mého názoru, že se věnuje právě tomuto dosti opomíjenému aspektu patologické remodelace levé komory - změnám hlavního fibrilárního proteinu ECM kolagenu - a to důsledně z praktického klinického hlediska.

Autor ve spolupráci s biochemiky sledoval v plazmě detekovatelné markery metabolismu dvou hlavních typů kolagenu v ECM myokardu, a to kolagenů I a III u skupiny 35 nemocných po infarktu myokardu s elevacemi úseků ST na EKG (STEMI), kteří byli léčeni primární koronární intervencí (PCI), která dnes představuje nejmodernější a nejúčinnější způsob léčení STEMI a která v ČR v léčbě STEMI naprosto dominuje. Porovnal navzájem změny plazmatických markerů metabolismu kolagenu u podskupiny 30 nemocných s úspěšnou rekanalizací infarktové tepny, podskupiny 5 nemocných s neúspěšnou rekanalizací infarktové tepny a podskupiny 10 nemocných bez prodělaného infarktu myokardu, kteří absolvovali elektivní angiografii koronárního řečiště a kteří sloužili jako kontrolní skupina. Autor získal řadu klinicky zajímavých výsledků, z nich některé jsou prioritní. Prokázal, že plazmatické markery metabolismu kolagenu stoupají po prodělaném STEMI již v prvních 48 hodinách, což znamená že proces remodelace levé komory začíná po

prodělaném infarktu myokardu velmi časně. Dále ukázal, že vzestup markerů metabolismu kolagenu po 30 dnech od prodělaného infarktu je významně vyšší a tedy proces remodelace výraznější u nemocných, u kterých se nepodařilo infarktovou tepnu v akutní fázi infarktu zprůchodnit proti nemocným, kterým se infarktovou tepnu zprůchodnit podařilo. Za nejdůležitější však považuji zjištění, že plazmatické koncentrace markerů metabolismu kolagenu v subakutní fázi STEMI jsou poměrně mohutnými prognostickými prediktory remodelace levé komory a vývoje její systolické (dys)funkce, které určují vznik budoucího srdečního selhání a další osud nemocných.

Po formální stránce obsahuje předložená dizertační práce 87 stran textu, z čehož 28 stran tvoří kopie originální výzkumné práce publikované v r. 2006 ve dvou různých zahraničních odborných časopisech (Int. Heart J a Mol Cell Biochem) a kopie přehledového článku publikovaného v r. 2003 v českém odborném časopisu Cor et Vasa. Dvě příložená abstrakta nemají k tematice dizertační práce vztah. Vlastní text dizertace má 59 stran, a je rozdělen do dvou oddílů – oddíl 1 Obecná část je doplněn 3 obrázky a 2 tabulkami a oddíl 2 Původní práce je doplněn 3 dvojobrázky (unikl mi smysl, proč většinou odlišné grafy byly spojeny do dvojobrázků a nebyly uvedeny jako samostatné obrázky) a 2 tabulkami. Každý z těchto oddílů má samostatný seznam použité literatury, který je přiměřený co do počtu i stáří citovaných prací. Text je psán srozumitelně, bohužel se spoustou překlepů a gramatických chyb. Pro informaci autora jsem se snažil tyto překlepy a gramatické chyby opravit korektorským způsobem přímo do textu dizertační práce.

K předložené dizertační práci mám celou řadu **věcných i formálních připomínek:**

- 1) Hlavní a nejzávažnější námitkou je, že původní výsledky jedné a té samé výzkumné práce byly prakticky současně publikovány ve dvou různých zahraničních odborných časopisech. Autor nemusel redakcím těchto časopisů poskytnout čestné prohlášení, že výsledky práce nebyly publikovány a nebyly nabídnuty k publikaci v jiném časopisu? Redakce samy tento fakt zjistit nemohly, protože text (až na malé změny v úvodu a diskuzi prakticky totožný) jim byl nabídnut k publikaci a publikován takřka paralelně. Oddíl 2 dizertační práce – Původní práce – je v podstatě českým překladem těchto časopiseckých publikací.
- 2) Na str. 20 u obr. 3 v legendě zcela chybí informace, o jaký grafický záznam se jedná – o pulzní TDI z laterální části mitrálního prstence. Domnívám se, že 2-D-ECHO zobrazení je stranově obráceno o 180 stupňů proti mezinárodní konvenci. Co

znamenají značky přímo v TDI záznamu? Pro nezasvěceného čtenáře by bylo užitečnější označit systolu, diastolu a jednotlivé vlny.

- 3) Na str. 21 je zřejmě chyba v termínu „endotelin A“, má být asi „endotelin-1“.
- 4) Na str. 38 mi nejdou dohromady kity na stanovení štěpů (pro)kolagenů. Je uvedeno, že byly použity čtyři různé kity, ale v následujícím výčtu jsou jen tři. Tato diskrepance evidentně vnikla překladem oddílu Metodika z obou časopiseckých publikací, kde jsou skutečně uvedeny 4 kity. Navíc je tam uveden také kit pro stanovení PINP (N-terminal propeptide of type I procollagen), o kterém ale v celé disertační práci ani v obou publikacích nikde jinde není ani zmínka.

Z předcházejícího textu disertace rozumím, že pro hodnocení syntézy kolagenu I se používá stanovení PICP, pro jeho degradaci ICTP a u kolagenu III pro obojí, tj. syntézu i degradaci stanovení PIIINP. Je-li to tak, pak je v Metodice chyba: ICTP nemohl být použit pro hodnocení degradace kolagenu I a III, ale jen kolagenu I.

- 5) Proč nejsou v textu uvedeny výsledky ze stanovení PIIINP (str. 39), když na grafu na obr. 1B uvedeny jsou. Je to škoda. Korelace mezi PICP max. a CKMBmax nebo mezi CKMBmax a změnou LVEDVi uvedeny jsou včetně grafů, přestože jsou negativní.
- 6) Ve skupině A bylo 30 nemocných a ve skupině B 5 nemocných, tj. dohromady 35. Kam se podělí 2 pacienti při rozdělení na podskupinu I (změna $EF \leq 10\%$), $n = 21$ a podskupinu II (změna $EF > 10\%$), $n = 12$, tj. dohromady 33 nemocných.?
- 7) Závěr č. 3 na str. 43 o kvantitativních a kvalitativních rozdílech zastoupení kolagenu v různých místech myokardu (pravá vs. levá komora, přední stěna LK vs. zadní stěna LK) není podložen žádnými vlastními experimentálními daty.
- 8) Dostí rozpaků mně způsobilo podrobné přečtení publikace v Int. Heart J (str. 60-71), a to z následujících důvodů:

- Jak vznikla diskrepance v roku a ročníku publikace? Na obálce (str. 60) je Vol. 47, No. 3, May 2006, ale na konci Summary (str. 61) je 2005;46:949-959.
- Nejdou mi dohromady údaje o počtu (resp. procentu) nemocných, kteří užívali betablokátory: V publikaci v Int Heart J v oddílu „Methods“ (str. 62) je uvedeno, že betablokátory bylo léčeno **86 %** nemocných, to je v souladu s údaji v tabulce I (str. 63), kde ve skupinách A+B má betablokátory 30 nemocných (25+5), tj. 85,7 %. Na str. 37 dizertace je však uvedeno, že betablokátory užívalo **89 %** nemocných. Ob jednu větu dále se na str. 62 publikace dále uvádí, že betablokátory užívalo 76,2 % nemocných v podskupině I a 64,3 % v podskupině II. To je sice v souladu s údaji v tab. II

(str. 70), že betablokátory užívalo 25 (16+9) z 35 nemocných, tj. **71,4 %**. Kolik procent nemocných tedy vlastně betablokátory užívalo?

Podobné rozpory jsou i v údajích o počtu nemocných, kteří užívali inhibitory ACE – v textu je údaj $n = 17$, ale v tabulce II $n = 14$ (12 +2).

- V popisu použitých echokardiografických metod (str. 63-64) je uvedeno, že EF a LVEDi byly vyhodnoceny pomocí „endocardium border automated detection method“. Ale z jakých echokardiografických projekcí a podle jakého matematického vzorce? To je uvedeno pouze pro ty nemocné, u kterých bylo „suboptimální echokardiografické okno“ – apikální dvoudutinová projekce a metoda area-length.
- A konečně, v odstavci o statistických metodách (str. 65, ale totéž je i na str. 38) je uvedeno, že počet závažných příhod (rozumím klinických příhod – vznik srdečního selhání, nutnost koronarografie, hospitalizace, reinfarkt, angina pectoris a úmrtí) po dobu sledování byl hodnocen Kaplan–Meierovou metodou a rozdíly mezi křivkami znázorňujícími počty jedinců bez příhody ... byly porovnány pomocí log-rang testu. Ve Výsledcích ani v Diskusi však o výsledcích takovéto analýzy není ani zmínka. Na str. 68 je pouze stručný výčet 4 úmrtí a citují: „The small amount of noted clinical events (new MI, heart failure, death) in both groups did not allow us to evaluate the predictive value of changes in serum concentrations of collagen metabolism markers on these events.“.

- 9) Proč nejsou v oddílu 4 **Literatura autora** a pododdílu 4.1. **Články v odborných časopisech se vztahem k tématu práce** uvedeny práce Dr. Jirmáře jako autora nebo spoluautora citované jako reference v původních časopiseckých sděleních – Pelouch V a Jirmář R. *Physiol Res* 1993;42:283-92 a Jirmář R. a Pelouch V. *Cor Vasa* 1993;35:206-209? Přitom jsou tam uvedena abstrakta prací, která vztah k tématu práce nemají.

A nakonec ještě jedna **otázka**:

Plazmatická koncentrace PICP ve skupině A+B se mezi 1. a 2. dnem po IM významně zvýšila, zatímco ve skupině C se významně nezměnila. První den ale plazmatická koncentrace PICP byla v kontrolní skupině C vyšší ($118 \pm 39 \mu\text{g/l}$) než ve skupině A+B ($92 \pm 33 \mu\text{g/l}$). Byl tento rozdíl statisticky významný a pokud ano, jak to vysvětlit?

Závěrem konstatuji, že MUDr. Radovan Jirmář splnil všechny podmínky doktorandského studia, nepochybně prokázal schopnost samostatné vědecké práce a v předložené doktorandské dizertační práci předložil zajímavé původní vědecké výsledky, které mají význam pro současnou klinickou praxi a které byly publikovány v renomovaných zahraničních odborných časopisech. Proto jednoznačně **doporučuji, aby mu byl udělen titul PhD.**

V Praze dne 25. ledna 2007

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized initial 'J' followed by a series of loops and a long horizontal stroke extending to the right.

Prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc., FESC.