

Oponentský posudek disertační práce „Vliv aterosklerózy a polymorfismu vybraných genů (endoteliální NO syntázy a hemoxygenázy - 1) na vasodilataci koronárních tepen“.

Tématem disertační práce je hodnocení vlivu vybraných morfologických a genetických faktorů asociovaných s aterosklerózou na výsledky invazivního měření funkční významnosti stenóz koronárních tepen. Hodnocení funkční významnosti bylo provedeno pomocí indexu určeného buď při maximální hyperémii (frakční průtoková rezerva; FFR) nebo za klidových podmínek, porovnáním diastolických tlaků ve fázi minimální periferní rezistence (instantaneous wave-free ratio; iFR). Oba indexy jsou užívány k průkazu hemodynamické významnosti (tj. ischemie) specifického zúžení věnčité tepny, určeného pomocí angiografie. Průkaz ischemie je klíčový pro rozhodnutí o nutnosti revaskularizace, kterou nejčastěji provádíme pomocí balónkového katétru a stentu [tzv. perkutánní koronární intervence (PCI)]. Oba způsoby evaluace koronárních stenóz mají své výhody i nevýhody a také své zastánce i bytostné odpůrce. Vzhledem k vysoké prevalenci aterosklerotického postižení věnčitých tepen a s tím souvisejícího počtu revaskularizací je téma disertační práce vysoce aktuální a tedy dobře zvolené.

Disertační práce je dělena do obvyklých oddílů, má 68 stran textu, obsahuje 7 tabulek, 15 obrázků, 10 stran citací, seznam publikací a kopie tří impaktovaných publikací uchazeče. Velmi dobrý dojem z kvalitního formálního zpracování, přehledných tabulek a názorné obrazové dokumentace kazí některé zbytečné překlepy (str. 10, 3. odstavec - „...přesnost diagnostiky je omezen(o) pouze na ischemické teritorium...“; str. 10, 4. odstavec-„Týmy ... definoval(i)...“; str. 28, 4. odstavec - „Termodiluční stanovení koronární(ho) průtoku je metodou...“; str. 37, 1. Odstavec – identif(i)kovat morfologické ukazatele ... aterosklerotického plátu ... a analyzovat endoteliální(ho) smykové tření...“; str. 43 nadpis 3. sloupce tabulky 1 – FFRn/(F)FRp; str. 47, 3. odstavec - ...se častěji vyskytoval(i) diskrepance... ).

Úvod práce dobře charakterizuje klinický význam evaluace funkční významnosti koronárních stenóz pro určení strategie revaskularizace, podrobně vysvětluje princip a praktické provedení FFR a iFR, upozorňuje na některé technické aspekty ovlivňující měření, shrnuje výsledky provedených studií a předkládá analýzu literárních poznatků, rozpory či mezery ve stávající evidenci a z toho vyplývající východiska pro výzkum, jehož výsledky disertační práce překládá. Zpracování úvodu dokládá podrobnou znalost zkoumané problematiky. Dále jsou zpracovány dvě hypotézy a dva cíle práce, je podán přehled použité metodiky. V tomto oddílu vyniká

mezinárodní charakter náboru pacientů pro potřeby výzkumu. Výsledky jsou prezentovány přehledně, celkový počet zařazených pacientů umožňuje validní závěry. Je škoda, že se nepodařilo zařadit více pacientů do podstudie řešící vlivy genetického polymorfismu. Závěry této podstudie lze tedy chápat spíše jako podnět k dalšímu výzkumu. V diskuzi jsou výsledky kriticky rozebrány v kontextu zahraniční literatury, je zřejmé, že problematika disertační práce je živá a že další pokračování výzkumu je potřebné.

Celkové hodnocení:

Disertační práce je věnována aktuální, klinicky významné problematice. Je zpracována, až na drobné formální nedostatky, velmi kvalitně, podává srozumitelný přehled současného stavu poznání v dané oblasti.

Prezentované výsledky přispívají k dalšímu rozšíření poznatků, což dokládá publikace výzkumu v impaktovaných časopisech. Disertační práce potvrzuje předpoklady uchazeče pro samostatnou vědeckou práci i pro udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.

Otázky:

- 1) Jedním ze závěrů disertační práce je průkaz více jak 20% nesouhlasných výsledků FFR a iFR. Jak postupovat při nesouhlasném výsledku FFR a iFR? Kterému vyšetření dát přednost?
- 2) V disertační práci byla prezentována řada aspektů ovlivňujících nesouhlasné výsledky FFR a iFR (např. lokalizace stenózy na ACD, vliv koronární rezervy, pohlaví, věku, hladiny hemoglobinu, anamnéza kouření, přítomnost renální insuficience). Jaký je však praktický význam těchto poznatků? Doporučuje uchazeč nějaké modifikace tradičních cut-off hodnot pro FFR/iFR nebo upřednostnění jedné z metod v definovaných situacích např. iFR při hodnocení stenóz na ACD?
- 3) Postižení mikrocirkulace může ovlivnit výsledky obou typů měření. Myslíte si, že by se mělo měření periferní rezistence v koronární mikrocirkulaci stát součástí funkční evaluace epikardiálních stenóz? Pokud ano, v jakých případech?

V Praze dne 7. 11. 2022

Doc. MUDr. Petr Hájek, PhD.

Kardiologická klinika 2. LF UK a FN Motol