

Oponentský posudek disertační práce „Síňokomorová blokáda u dětí: dlouhodobý vliv bradykardie na srdeční funkci a indikace k intervenci“ MUDr. Michala Jičínského z 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy

Po formální stránce má disertace 92 stran, z čehož 67 stran tvoří vlastní disertace, dále jsou přiloženy 3 publikace. První z nich je práce z časopisu JACC: Clinical Electrophysiology, který má impact factor 7 a doktorand je prvním autorem této práce. Obsah této práce se v podstatě kryje s disertační prací. Další práce byla publikována ve stejném časopise, doktorand je spoluautorem. Poslední práce byla publikována v časopise Česká revmatologie, doktorand je uveden jako poslední autor. Už tato publikační aktivita, zejména pak první zmíněný článek ukazují na vědeckou zdatnost doktoranda a význam tohoto vědeckého počínu. Na konci vlastní disertace uvádí doktorand citace dalších 6 článků v recenzovaných časopisech, ve kterých je prvním nebo dalším autorem, což dále podtrhuje jeho vědecké aktivity.

Vlastní disertační práce má všechny formální náležitosti včetně českého a anglického abstraktu, seznamu zkratk a přehledného obsahu. Celkem se práce odkazuje na 107 citací, což je úctyhodné. Tématem disertace je problematika nechirurgické AV blokády u dětí. Jedná se o významné a setrvale aktuální téma. Výskyt nechirurgické AV blokády u dětí není častý – doktorand uvádí, že vrozená forma se vyskytuje u jednoho z 15-20 tisíc dětí, incidence dětské formy není známa. Před rozvojem kardiostimulace nebyly pro postižené jedince dostupné žádné léčebné metody, které by dopady této poruchy dokázaly zmírnit, či eliminovat. Dnes naopak žijeme v době, kdy implantace kardiostimulátoru patří k běžným léčebným postupům v arytmiologii. Kardiostimulačních center je v ČR více než 30. Tato centra se ale zabývají dospělými pacienty, často nemocnými ve vysokém věku, kde délku přežití už z tohoto důvodu nelze počítat na dekády. Naopak u mladších jedinců se dá očekávat, že přežívání s kardiostimulačním systémem bude podstatně delší se všemi důsledky. U malých dětí, jak uvádí autor, je problematický už samotný růst pacienta, kdy se elektrodový systém napíná, u velmi malých dětí pak anatomické poměry vůbec neumožňují implantaci systémů vyvinutých pro dospělé. V posledních letech se v souvislosti s dlouhodobými účinky kardiostimulace navíc zmiňuje kardiostimulací navozená kardiomyopatie. V patofyziologii se zde uplatňuje dlouhodobá pomalejší a nefyziologická aktivace komorového myokardu při stimulaci, což snižuje efektivitu kontrakce. Ze všech těchto důvodů je vhodné odložit implantaci tak, jak jen to klinický stav umožňuje. Na druhou stranu by nebylo vhodné implantaci oddalovat natolik, aby byli postižení jedinci poškozováni přítomností AV blokády, nebo dokonce z tohoto důvodu zemřeli. Práce se tedy zabývá jedním z nejaktuálnějších a nejpálčivějších problémů, které jsou nuceni pediatričtí arytmiologové řešit prakticky denně. Existující indikační kritéria k implantaci kardiostimulátorů u tohoto typu pacientů jsou založena spíše na názoru odborníků, než na vědeckých studiích a získaných datech. To zvyšuje význam tématu, kterému se doktorand ve své disertaci věnuje.

Soubor nemocných byl získán retrospektivně z databáze vedené v Dětském kardiocentru FN Motol od r. 1977. Soubor tak tvořilo 95 nemocných s perzistující formou kompletní AV blokády. Medián věku při prezentaci v kardiocentru byl v tomto souboru 4,05 roků (interkvartilové rozpětí 0,11-10,3 roků). Medián doby sledování ukončené dovršením 18 roku života nebo implantací kardiostimulátoru byl 0,8 roků. Celkově byl kardiostimulátor v tomto souboru implantován 65,3 % jedinců, medián věku implantace byl 6,19 roků (interkvartilové rozpětí 1,96-11,96 roků). Indikace k implantaci podléhala v každé době platným doporučením.

Hlavní přínos práce spočívá ve stanovení frekvenčního limitu průměrné srdeční frekvence z 24hodinové monitorace EKG na hodnotě $\leq 58/\text{min.}$, při kterém je téměř jisté, že nemocný bude potřebovat implantaci kardiostimulátoru v následujících 5 letech (specifická 95,5 %), průměrná srdeční frekvence $> 58/\text{min.}$ pak detekovala pacienty, kteří implantaci v daném období nebudou potřebovat (pozitivní prediktivní hodnota 92,3 %, plocha pod ROC křivkou 0,75). Ve sledovaném souboru nebylo zaznamenáno žádné úmrtí, jeden pacient měl synkopy. Celkově nemocní podle výšky, hmotnosti a vývoje body mass indexu prosperovali v souladu s průměrem české populace daného věku.

Zajímavým nálezem je progresivní bradykardie při náhradním rytmu v prvních letech života s následným pomalejším poklesem v období dospívání. Velmi zajímavým nálezem pak je, že v prvních letech života se enddiastolický rozměr levé komory zvětšil, zřejmě jako kompenzační mechanismus popisovaný Frank-Starlingovým zákonem, v dalších letech se komora zmenšovala.

U 3 nemocných stimulovaných z hrotu levé komory došlo k rozvoji dysfunkce levé komory srdeční. Byl proveden upgrade na srdeční resynchronizační léčbu, což u 2 ze 3 nemocných vedlo ke zlepšení funkce levé komory a ústupu známek srdečního selhání. U jednoho nemocného k příznivé reakci nedošlo, což autoři vysvětlují závažností a pokročilostí srdečního selhání. Příznivá reakce tedy podouvá myšlenku, zda se nemohlo jednat o pacemakerem navozenou kardiomyopatii, byť stimulace z hrotu LK je hemodynamicky výhodnější, než např. stimulace z pravé komory. I tyto poznatky jsou unikátní.

Z hlediska metodologie a vědeckých postupů použitých v disertační práci lze pouze konstatovat, že metody odpovídají tématu, jsou přiměřené, moderní (smíšený lineární model, R-software) a nelze tedy doktorandovi nic vytknout. Disertační práce je i po formální stránce zpracována pečlivě. Je nepochybné, že na výsledky doktorandova zkoumání se budou odkazovat budoucí doporučení k implantaci kardiostimulátorů u dětí s kompletní AV bloádou.

Na doktoranda bych měl následující otázky:

Otázka 1:

V posledních letech jsme svědky dramatického rozvoje stimulace převodního systému. Význam spočívá hlavně v prevenci rozvoje stimulací navozené kardiomyopatie. Domnívá se doktorand, že v pediatrické arytmiologii je rovněž místo pro stimulaci převodního systému? Pokud ano, pak od jakého věku, nebo od jaké tělesné hmotnosti? Zvažuje autor sám zahájení tohoto programu?

Otázka 2:

Jaký je názor doktoranda na to, zda by umožnily některé moderní zobrazovací metody (3D echokardiografie, speckle tracking apod.) detekci rozvoje stimulací navozené kardiomyopatie dříve, než dojde k poklesu ejekční frakce levé komory? Dokázaly by vybrané zobrazovací metody dokonce dopředu ještě před implantací upozornit na vyšší riziko vzniku dysfunkce levé komory tímto mechanismem?

Závěrem lze konstatovat, že předložená disertační práce splňuje nároky kladené na disertační práci a doktorand si nepochybně zaslouží udělení titulu Ph.D.

V Plzni dne 10.6.2024

Doc. MUDr. Vlastimil Vančura, Ph.D.

