

POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE:

„Terapeutická vaskulogeneze u pacientů s chronickou kritickou ischemií dolních končetin“

Autor: MUDr. Lenka Skalická

Školitel: prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

Uvedená práce se zabývá velmi aktuálním tématem účinnosti a především bezpečnosti intraarteriální implantace kmenových buněk u pacientů s kritickou ischemií dolních končetin. Práce obsahuje 16 kapitol, celkový počet stran je 97. Základní část práce je vybavena sedmi doprovodnými obrázky a devíti grafy. V kapitole 16 je pak obsažena rozsáhlá a dobře přehledná obrazová dokumentace jednotlivých vybraných pacientů srovnávající stav před a po transplantaci kmenových buněk. Ve velké míře jsou zastoupeny snímky z DSA (digitální subtrakční angiografie).

Autorka si v úvodu práce klade tři základní cíle:

1. Bezpečnost a účinnost autologní transplantace dřeňových buněk intraarteriální cestou u pacientů s kritickou ischemií dolních končetin
2. Srovnat účinnost invazivní transplantace kmenových buněk s neinvazivním podáváním alprostadilu (Prostavasinu®), tj. prostaglandinu E1 se silným vasodilatačním efektem a to nitrožilní cestou.
3. Zjistit optimální poměry buněčných populací podílejících se na terapeutickém efektu autologní transplantace a zjistit rozdíly efektu u nemocných s diabetem a bez diabetu.

Pod tímto zorným polem autorka vyšetřila 24 nemocných, u kterých v době od 1.9.2004 do 31.12.2006 provedli na pracovišti II. interní kliniky celkem 28 autologních intravaskulárních transplantací dřeňových buněk s chronickou kritickou ischemií dolních končetin. Stupeň ICHDK byl hodnocen podle Fontainovy klasické klasifikace. Stupeň III splňovalo 14, tj. 50% všech ošetřených končetin a stejný podíl tvořil stupeň IV, tj. již trofické změny či ztráta tkáně. Jednalo se tedy skutečně o přísně selektovaný soubor těch nejtěžších

nemocných. Z tohoto souboru pak více jak polovinu (15 – 62.5%) představovali nemocní s diabetem, 18 nemocných (75%) nemocných bylo léčeno současně pro hypertenzi, u 13 (54%) nemocných byla zjištěna porucha metabolismu lipidů. Zajímavé je zjištění, že celých 21 % , tj. 5 nemocných mělo prokazatelnou embolizaci do tepen dolních končetin při chronické fibrilaci síní. Dalším neméně důležitým faktem bylo, že 8 nemocných, tj. celá třetina pacientů trpělo nikonizmem. Jedná se tedy skutečně o skupinu s nejtěžším stupněm ICHDK a současně s velmi komplexními rizikovými faktory.

Nemocní byli vyšetřováni jednak angiograficky (digitální subtrakční angiografií) ke stanovení stavu prokrvení postižené končetiny. Toto vyšetření bylo jednak vstupní, pak bylo prováděno po vlastní implantaci kmenových buněk a dále po jednom roce od vlastní transplantace. Hodnocení průtoku bylo prováděno dvěma nezávislými radiology. Dále bylo prováděno hodnocení kvality života nemocných pomocí standardizovaného dotazníku SF-36, bylo prováděno měření indexu kotník-paže dopplerovsky a pouze v klidu. Toto vyšetření bylo prováděno před implantací kmenových buněk, v šestém a dvanáctém měsíci po transplantaci. U 4 nemocných nebylo vyšetření možné provést pro mediokalcinózu. Dále byla metodika vyšetření končetiny ohrožené kritickou ischemií doplněna o měření transkutánní tenze kyslíku. V této kapitole, která se věnuje východiskům a metodice práce, je popsán vlastní odběr dřeňové krve, zpracování kostní krve a příprava suspenze jaderných buněk a následně provedení implantace kmenových buněk.

Autorka spolu se spolupracovníky prokázala, že po aplikaci kmenových buněk se na konci sledování podařilo převést do stadia funkční klasifikace IIb dle Fontaina 22 nemocných, tj. téměř 85% všech nemocných. Ke zhojení již vyvinutého defektu došlo u 14 nemocných tj. opět u většiny nemocných (78.9%). Pouze jedna nemocná z celé skupiny zemřela po dvou letech po léčbě, příčina úmrtí nesouvisela s původním onemocněním.

Také nezávislé hodnocení angiografických nálezů po léčbě ukázalo, že rok po transplantaci dřeňových buněk došlo ke zlepšení angiografického nálezu ve všech sledovaných úsecích. Nebyla zjištěna korelace mezi zlepšením angiografického nálezu a počtem implantovaných progenitorů, stejně tak se zlepšení nelišilo u obou dvou funkčních skupin III a IV dle Fontaina a výsledek byl pro obě tyto skupiny stejný. Žádný nemocný nezemřel v přímé souvislosti s aplikovanou léčbou.

Autorka adekvátně odpověděla na všechny vytčené cíle práce a poměrně rozsáhlý soubor přes jeho vstupní nehomogenitu byla schopna ve vytčených oblastech také zhodnotit. Opírala se při tom o konzistentní literární odkazy celkem 28, z toho 1 citace od českých

autorů. Grafy i obrazová dokumentace jsou velmi dobře organizovány a velmi výstižně dokumentují dosažené výsledky.

Kromě ojedinělých překlepů (viz str. 45 nebo citace č.14), které jsou oproti srovnatelným pracím prakticky minimální, nemám k vlastní metodice a vedení práce zásadní připomínky. Téma je velmi aktuální a troufám si říci unikátní. Jde o velmi komplexní problematiku aplikace kmenových buněk, která nemůže být v uvedeném rozsahu této dizertační práce bezesbytku zodpovězena, nicméně autorka prokázala, že je schopna koncipovat uvedený projekt, uvést adekvátní východiska a cíle práce, stejně dobře a s použitím odpovídající metodiky a statistických hodnocení dosažené výsledky zhodnotit a tyto také diskutovat. Stylistika dizertační práce je na odpovídající úrovni, stejně jako odpovídající strukturovanost práce. V anotaci uvedená autorčina bibliografie odpovídá jak v parametrech prací uvedených v časopisech impaktovaných tak i recenzovaných, uvedena i jako spoluautorka kapitoly monografie a odpovídající je i počet abstrakt.

Celkově tedy předloženou dizertační práci hodnotím jako precizní, vyváženou, dobře strukturalizovanou, je předpokladem dalšího vědeckého rozvoje autorky. Lze uzavřít, že autorka zcela nepochybně prokázala svoje rozsáhlé znalosti v dané problematice aplikace kmenových buněk u nemocných s kritickou ischemií dolních končetin, v rozsahu daném dizertační prací prokázala schopnost vědeckého myšlení, čehož si velmi cením. Jako zvláště unikátní hodnotím uvedení řady nezávislých parametrů zlepšení objektivního stavu ohrožení končetiny a dále v kapitole 16 přiloženou obrazovou dokumentaci vybraných nemocných před a po provedené implantaci progenitorových buněk kostní dřeně. Uváděná terminologie i výklad uvedených metodik svědčí, že absorbovala široké znalosti jak z angiologie tak i hematologie a funkčních diagnostických metod.

Mám také na autorku následující otázky:

1. Dá se předpokládat, že u nemocných, kteří mají diabetes mellitus 2. typu, bude mít metoda intraarteriální aplikace progenitorových buněk horší efekt oproti nemocným bez diabetu?
2. Jak se na efektivnosti aplikace kmenových buněk intraarteriální cestou může podílet fakt, že nemocní prodělali v minulosti embolizační příhodu do periferie dolní končetiny při chronické fibrilaci síní?
3. Může autorka detailněji diskutovat ty nemocné, u kterých byla nutná amputace? V oddílu výsledků (Kapitola 8) jsou popsáni 2 nemocní, kteří podstoupili velkou amputaci končetiny a v další větě jsou uvedeni 3 nemocní, kteří prodělali amputaci pro gangrénu. Není mi jasný

kontext uvedených amputací přesto, že jsou na straně 36 až 37 uvedené amputace diskutovány v rámci kapitoly 9: Rozbor pacientů.

4. Jaký je vlastní podíl autorky na uvedeném projektu ?

Tento komentář ani uvedené otázky ale nikterak nesnižuje hodnotu předložené práce.

Vypraco

Doc. MUDr. Petr Neůžil, CSc., FESC.

Dne 11. listopadu 2011