



Univerzita Karlova v Praze  
Lékařská fakulta v Hradci Králové

**Oponentský posudek**

na disertační práci MUDr. Tomáše Kovárníka

Název práce:

**Regrese koronární aterosklerózy při hypolipidemické terapii**

Obor:

Fyziologie a patofyziologie člověka

Pracoviště:

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta

Školitel:

Prof. MUDr. Michael Aschermann, Dr.Sc.

***Aktuálnost zvoleného tématu***

Tématem disertační práce je vliv agresivní hypolipidemické terapie na aterosklerotické pláty s využitím moderních technologií (intravaskulárního ultrazvuku), dále analýza vztahu morfologických změn k některým biochemickým markerům rozvoje aterosklerózy. Součástí práce je také analýza průběhu aterosklerotického procesu ovlivněného agresivní terapií ve vztahu k přítomnosti dvou genetických faktorů rozvoje tohoto progresu. Práce se věnuje onemocnění, které patří v rozvinutých zemích mezi velmi častá a je také provázáno relativně vysokou mortalitou.

Zvolené téma považuji za velmi aktuální, a to z několika důvodů:

- věnuje se možnostem regrese aterosklerotického procesu na koronární tepně při využití moderní agresivní hypolipidemické terapie (statiny v kombinaci s ezetolem)
- využívá moderní technické prostředky (intravaskulární ultrazvuk při hodnocení virtuální histologie – složení intrakoronárních plátů)
- kombinuje využití moderních technologií (IVUS), stanovení biochemických parametrů z periferní krve a využívá metod genetické analýzy.

***Použité metody a postupy***

Cíle práce byly definovány jasně (primární cíl: prokázat změny ve složení aterosklerotických plátů v průběhu agresivní hypolipidemické terapie, sekundární cíle: zhodnocení změn v objemu aterosklerotických plátů, změny lumina cévy, analýza hladin známek zánětu a endoteliální dysfunkce u těchto nemocných, analýza vlivu genového polymorfismu pro eNOS a HO-1, hledání vztahů mezi změnami velikosti/složením AS plátů a velikostí napětí cévní stěny). Hypotézy byly sestaveny logicky.

Studie byla navržena jako randomizovaná prospektivní s dobou sledování 1 rok. Randomizace byla provedena v poměru 1:1. S odstupem 12 měsíců bylo provedeno kontrolní koronarografické



## Univerzita Karlova v Praze Lékařská fakulta v Hradci Králové

vyšetření. Na počátku studie, v jejím průběhu a na závěr sledování byly provedeny odběry sledovaných biochemických ukazatelů. Velikost souboru je vzhledem k náročnosti použitých technik dostatečná.

Pro hodnocení morfologických parametrů aterosklerotického plátu byl použit intravaskulární ultrazvuk (hodnocenými parametry byly procentuální objem plátu, indexovaný objem plátu, objem lumen, objem tepny, dále ukazatel kombinované regrese plátu definovaný jako snížení procentuálního objemu plátu a současného zvětšení objemu lumen cévy). Pro virtuální histologii byly užity parametry: relativní složení vyšetřovaného plátu v procentech a absolutní složení vyšetřovaného plátu.

Laboratorní vyšetření zahrnovala analýzu jednotlivých složek lipidogramu (celkového cholesterolu, HDL, LDL cholesterolu, triacylglycerolů, apolipoproteinu B100 a apolipoproteinu A1), dále analýzu případných negativních efektů terapie (kreatinkináza a ALT), imunologických parametrů (ICAM, VCAM, hsCRP, IL-6, CD 40 a TNFalfa).

V genetické podstudii byly stanoveny s užitím metod PCR polymorfismy pro eNOS a hemoxygenázu 1.

Absentuje pouze sdělení o informovaném souhlasu a typu použitých metod statistického hodnocení studie (avšak lze je dovést ze způsobu prezentace výsledků studie). Vzhledem k tomu, že autor komentoval jak schválení etickou komisí, tak i použité statistické metody v publikacích in extenso v časopisech s vysokým IF, považuji tuto skutečnost pouze za drobné opomenutí.

### *Výsledky práce*

Autor dospěl k cenným výsledkům, které obohacují znalosti o patofyziologii onemocnění a mají potenciál využití v klinické praxi.

Ve sledovaném souboru autor pozoroval, že agresivní hypolipidemická terapie vedená kombinací vysoké dávky (80mg) atorvastatinu v kombinaci s 10mg ezetrolu:

- vede ke zmenšení objemu aterosklerotického plátu a zlepšení ukazatele kombinované regrese,
- nevede k zastavení nepříznivého vývoje ve složení těchto plátů (snížení množství fibrózní a fibrolipidové tkáně, zvýšení množství nekrotické tkáně a kalcifikací),
- s výjimkou TNFalfa nevede k poklesu markerů zánětu,
- nezvyšuje výskyt nežádoucích účinků ve smyslu poruchy jaterních funkcí (sledování ALT) a myopatie (sledování kreatinkinázy).

V genetické podstudii autor pozoroval, že polymorfismus genu pro HO-1 koreloval s tíží koronárního postižení, avšak jeho protektivní varianta byla paradoxně spojena se zvýšením nekrotické tkáně uvnitř plátu. Polymorfismus genu pro eNOS nevykazoval vztah k tíží koronárního postižení, avšak jeho protektivní varianta byla spojena s menším nárůstem kalcifikací.

Vzhledem k technickým problémům (software) nebylo možné beze zbytku vyhodnotit problematiku vlivu agresivní hypolipidemické terapie a napětí ve stěně plátu.

Celkově lze říci, že stanovené cíle se podařilo velmi úspěšně realizovat.

K formulaci výsledků autorem mám menší připomínku – na straně 38 autor udává, že našel významné pozitivní korelace mezi vstupní a výslednou hladinou TNFalfa a vzestupem kalcifikací, podobně hladiny IL 6 a zvýšení nekrotické složky plátu. Při uvedené charakteristice jejich vztahů



Univerzita Karlova v Praze  
Lékařská fakulta v Hradci Králové

– relativně nízkým hodnotám  $r$ , hladinám významnosti a velikosti souboru, považují za vhodnější užít termín asociace hladin a nikoliv statisticky významná korelace.

### ***Kvalita formálního zpracování práce***

Disertační práce sestává z 80 stran textu, vlastní práce včetně literatury zahrnuje 60 stran textu, ke kterému je přiložen velmi obsáhlý seznam vlastních publikací autora i autorského kolektivu, kde autor prokazuje delší a hluboké zkušenosti s řešenou problematikou. Seznam zahrnuje řadu publikací v časopisech s vysokým impact faktorem, z nichž u některých je hlavním autorem.

Práce je psaná velmi čtivě, text je velmi bohatý na fakta. Práce obsahuje úvodní partii v rozsahu 29 stran, kde autor podává přehled vývojových stadií aterosklerózy, roli zánětu, podává přehled o genetických a mechanických vlivech na tento proces. Podává přehled o moderních technologiích používaných při výzkumu v této oblasti (IVUS, virtuální histologie). Podává přehled ostatních metod použitých ve své práci. V další části specifikuje cíle práce a postuluje hypotézu. Dále pak autor prezentuje ve formě šesti tabulek a devíti grafů výsledky své studie. Následuje diskuze, autor přidává samostatný oddíl limitací studie, jehož zařazení lze hodnotit velmi kladně. Práci zakončuje závěr, přehled literatury, seznam zkratk, obrázků, tabulek a grafů.

Po formální stránce má disertační práce veškeré náležitosti. Její členění je účelné, text je vhodně doplněn tabulkami, grafy a obrázky, jejichž popisy jsou jasné. Prezentace výsledků v tabulkách či grafech je na dobré úrovni. Mám jen drobnější poznámku k legendě u některých tabulek a grafů, která by mohla být pro nekardiologa neseznámeného s řešenou problematikou nedostatečná (byť vyplývá z textu práce).

### ***Význam práce pro další rozvoj oboru fyziologie a patofyziologie člověka a možnosti aplikace výsledků do praxe***

Na základě dosažených výsledků disertant přinesl nové poznatky o patofyziologických procesech aterosklerotického plátu, ke kterým dochází při agresivní hypolipidemické terapii. Autor významně přispěl k poznání dějů, ke kterým dochází v průběhu aterosklerotického procesu při intenzivní hypolipidemické terapii. Současně ukázal možnosti nových technologií studia složení sklerotických plátů u klinické praxi.

Autorovy nálezy potvrzují zatím ojedinělé publikace světového písemnictví.

Celkově lze říci, že práce je z národního hlediska ojedinělá, o jejím významu pro mezinárodní vědeckou komunitu svědčí přijetí výsledků těchto studií do prestižních časopisů.

### ***Otázky pro disertanta:***

- Autor uvádí v obecném přehledu některé mechanické vlivy, které se podílejí na progresi aterosklerotického procesu, mezi nimi uvádí parametry (dnes velmi často v literatuře citovaného) napětí cévní stěny. Vzhledem k některým částem studie, by stálo za zmínku vysvětlení pojmů endoteliální shear stress, shear rate. Pro autorem pozorované změny některých biochemických parametrů má význam také pojem endoteliální mechanostransdukce. Co soudí autor o významu těchto parametrů ve vztahu k progresi růstu aterosklerotického děje? Jaký má názor na vliv těchto procesů k lokalizaci aterosklerotického procesu a k možnostem destabilizace těchto plátů?

- Pro doplnění – jaké statistické metody byly použity při zpracování výsledků práce?



Univerzita Karlova v Praze  
Lékařská fakulta v Hradci Králové

---

**Závěr:**

Pracovat na oponentuře disertační práce MUDr. Tomáše Kovárníka bylo pro mne potěšením, neboť jde o práci s velmi zajímavým tématem, vhodně zvolenými cíli, odpovídající metodikou a výsledky, které obohatily studovaný obor, a s potenciálem přenosu některých poznatků do klinické praxe.

Autor prokázal, že má předpoklady k samostatné vědecké praxi a proto doporučuji po úspěšné obhajobě udělení titulu Ph.D. podle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.



Prof. MUDr. Radek Pudil, Ph.D.  
I. interní kardiologická klinika  
Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové  
Sokolská 581  
Hradec Králové  
500 05

V Hradci Králové dne 10. prosince 2011