

Oponentský posudek

dizertační práce MUDr. Radky Kočkové

Vliv pozitivně inotropních a antiarytmických farmak na kardiovaskulární systém

Dizertační práce MUDr. Radky Kočkové je shrnutím její dosavadní vědecko-výzkumné práce v oblasti experimentální a klinické kardiologie s převažujícím zaměřením na problematiku farmakologického ovlivnění vyvíjejícího se fetálního myokardu. Jednoznačně je třeba vyzdvihnout translační charakter práce, kdy různé aspekty centrálního tématu jsou řešeny na experimentální i klinické úrovni a experimentální výsledky jsou důsledně komentovány z hlediska klinické relevance. Takový přístup maximálně odpovídá aktuálním trendům translační medicíny a dle mého názoru je vysokou přidanou hodnotou předložené práce.

Vlastní dizertační práce o 126 stranách (z toho 37 stran Přílohy s kopiemi publikovaných prací) je členěna obvyklým způsobem. Úvodní přehledová kapitola důkladně seznamuje čtenáře s problematikou srdečních arytmií v průběhu fetálního vývoje kardiovaskulárního systému. Je přehledně dělena do podkapitol se vztahem k řešené problematice a postupně jsou rozebírány zkušenosti z experimentálních pokusů na zvířecích modelech i z klinické praxe. Pozornost je věnována významu srdečního převodního systému pro vznik arytmií, hodnocení funkce převodního systému v experimentech na kuřecích embryích i vývoji srdečního nervového řízení včetně adenylát-cyklázové signální kaskády. V klinické části se autorka věnuje výskytu arytmií ve fetálním věku včetně jejich diagnostiky a souvislosti se strukturálním onemocněním srdce, druhům arytmií ve fetálním období, léčbě maternálních arytmií a jejímu vlivu na vývoj plodu a úvodní kapitolu uzavírá rozkladem účinků a využití digoxinu v současné kardiologii.

Následuje kapitola s původními pracemi autorky, která je členěna do 4 podkapitol podle zaměření původních prací. Všechny podkapitoly jsou členěny dle obvyklých zvyklostí: po představení cíle je důkladně vysvětlena metodika experimentu, následují výsledky, jejich diskuze a závěr. První podkapitola se věnuje embryotoxickému vlivu změny tepové frekvence v důsledku podání léků s antiarytmickým účinkem u kuřecích embryí. Bylo zjištěno, že citlivost k negativně chronotropnímu účinku metoprololu, carvedilolu a ivabradinu stoupá úměrně prenatalnímu vývoji jedince a že u kuřecích embryí významná bradykardie způsobuje významný pokles srdečního výdeje, který se patrně podílí na úmrtí embrya. Druhá podkapitola je zaměřena na ovlivnění adenylát-cyklázové signální kaskády kuřecího embrya antiarytmickými léky, beta-blokátory metoprololem a carvedilolem. Bylo zjištěno, že beta-blokátory mohly negativně ovlivnit expresi receptorů, G-proteinu a adenylátcyklázy kardiomyocytů vyvíjejícího se organismu, což může mít významné klinické důsledky. Ve třetí podkapitole je představena pětiletá retrospektivní analýza souboru pacientů s toxickou sérovou koncentrací digoxinu a na jejím základě byl jako typický pacient s digoxinovou toxicitou identifikován jedinec pokročilého věku, s nízkou tělesnou hmotností (častější u žen), s renální insuficiencí a s mnohočetnou medikamentózní léčbou. V poslední podkapitole jsou popsány dvě kazuistiky úspěšné kardioverze fibrilace síní ibutilidem u těhotných pacientek a tento způsob léčby je doporučen u podobných případů vzhledem k vysoké efektivitě ibutilidu pro verzi krátkodobě perzistující fibrilace či flutteru síní a velmi nízkému riziku teratogenity. Následuje závěr, který stručně a přehledně shrnuje hlavní výsledky dizertační práce. Literární rozhled autorky dokládá 119 citací uvedených v přehledu literatury. Dizertační práci uzavírají povinné přílohy včetně kopií publikovaných prací.

Zvolené téma dizertační práce je bezesporu vysoce aktuální. Kardiovaskulární onemocnění jsou celosvětově nejčastější příčinou úmrtí, v rozvinutých zemích se na celkovém počtu úmrtí podílejí více než 50 %. Se zvyšujícím se věkem těhotenství stoupá

počet těhotných žen, u kterých je nutná kardiovaskulární farmakologická terapie. Znalosti o možném ovlivnění vyvíjejícího se srdce plodu jsou dosud poměrně řídké, u řady preparátů informace o potenciálních nežádoucích účincích na vyvíjející se plod chybí úplně. Tuto mezeru je třeba urychleně doplnit, aby co nejúplnější informace byly k dispozici pro lékaře pečující o těhotné s kardiovaskulárním onemocněním.

Zvolené experimentální metody byly adekvátní řešeným problémům a jejich šíře je obdivuhodná, sahají od čistě experimentálních postupů (analýza srdeční činnosti kuřecích embryí s pomocí videomikroskopie či ultrazvukové biomikroskopie, stanovení aktivity adenylát cyklázy, exprese adenylátcyklázy a G-proteinu) po retrospektivní analýzu klinických dat a klinické kazuistiky. Různorodost přístupů k řešené problematice s experimentálními i klinickými technikami je dle mého názoru jednou z hlavních předností předložené dizertační práce.

Výsledky prezentované v dizertační práci umožnily sepsání 5 prací publikovaných v časopisech s impact factorem (IF) od 2,706 do 5,509. V 1 případě jde o rozsáhlý přehledný článek (Acta Physiologica), v ostatních případech se jedná o původní práce, které již byly 9x citovány (7x „Ibutilide-induced cardioversion...“, 2x „Heart rate changes mediate....“). Kromě prací, které jsou součástí dizertační práce, se autorka podílela na dalších 3 pracích s IF a jedné bez IF, vesměs se vztahem ke klinické kardiologii. Autorka získala celou řadu prioritních poznatků, jejichž stručný výčet jsem uvedl v předcházejících odstavcích a o jejichž kvalitě nejde pochybovat – jsou základem publikací v prestižních impaktovaných časopisech a musely tak projít důkladným recenzním řízením. Přínos těchto výsledků pro další rozvoj vědní oblasti kardiologie je zřejmý, autoři významně přispěli k poznání potenciálních negativních účinků běžně používaných léčiv na vyvíjející se myokard. Důležitost poznatků vynikne zejména z klinického pohledu, kdy mohou mít významné důsledky pro každodenní práci klinických lékařů v kardiologických i nekardiologických (gynekologie a porodnictví, genetika) oborech. Deklarované cíle práce byly bezesporu splněny ve všech čtyřech oblastech výsledkové části a kvalita i jedinečnost jejich řešení byly potvrzeny na mezinárodní úrovni publikacemi v impaktovaných časopisech.

K formálnímu zpracování nemám výtek, práce je napsána kultivovanou češtinou a je téměř bez chyb a překlepů. Je zřejmé, že jejímu pečlivému zpracování byla věnována značná pozornost.

Na závěr bych si dovilil položit několik doplňujících dotazů. Rád bych zdůraznil, že se nejedná o výtky předložené dizertační práci, ale spíše o spekulativní dotazy na problémy, které mě zaujaly, a podněty k diskusi:

Autorka v Úvodu stručně shrnuje poznatky o elektrogenезi a arytmogenezí u kuřecího embrya. Zajímá mě její názor na srovnatelnost a přenositelnost poznatků získaných v tomto modelu na klinickou úroveň. Jaké aspekty tohoto modelu považuje za silné či naopak slabé stránky, kde vidí hlavní nedostatky tohoto modelu z hlediska fyziologie lidského srdce?

Má autorka vysvětlení či hypotézu pro významné nežádoucí účinky vyšších dávek carvedilolu, zejména ve srovnání s podobnými dávkami metoprololu? Nemohlo by se zde uplatňovat ovlivnění β_2 -receptorů?

Závěr:

Předložená dizertační práce jednoznačně prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.

V Plzni, 6. března 2015

Doc. MUDr. Milan Stengl, Ph.D.