

OPONENTSKÝ POSUDEK

na disertační práci *MUDr. Jan Miznera*, lékaře III. interní – kardiologické kliniky FNKV a 3. LF UK Praha

Školitel: doc. MUDr. Ing. Karol Čurila, Ph.D.

Název disertační práce: Pacing-induced cardiomyopathy and electro-mechanical ventricular dyssynchrony – novel non-invasive dyssynchrony assessment tools and biomarkers of collagen metabolism

Předložená disertační práce ve studijním programu *Kardiovaskulární vědy* o rozsahu 82 stran je členěna do 8 kapitol. Úvod a přehled problematiky (kapitola 2) cílí na tematiku stimulací indukované kardiomyopatie (PICM), její definici, výskyt, způsoby detekce a rizikových faktorů pro její vznik vč. hodnocení potenciálních biomarkerů spojených s remodelací levé komory srdeční. Následující dvě kapitoly (3 a 4) jsou pak vlastním prezentovaným výzkumem, přičemž se tematicky jedná (1) o studium biomarkerů metabolismu kolagenu a (2) o validační studii používající vysokofrekvenční EKG (UHF ECG) pro hodnocení mezikomorového zpoždění. Následuje kapitola souhrn závěrů, literární zdroje a publikace autora včetně přednáškové činnosti vázané k tématu. V práci je uvedeno 159 převážně recentních citací, u 5 prací k tématu je dr. Mizner autorem nebo spoluautorem. Práce je doplněna řadou obrázků a tabulkami vhodně doplňující studovanou problematiku. Členění práce je přehledné, odpovídá standardu a orientace v textu je vynikající.

1. Aktuálnost zvoleného tématu

Téma předložené práce je vysoce aktuální, protože se zabývá aspekty PICM a především tzv. fyziologickou stimulací, která, jak se zdá, umožňuje vyhnout se této nepříjemné komplikaci trvalé kardiostimulace objevující se až u třetiny pacientů. Fyziologická stimulace (nebo též stimulace z oblasti Hisova svazku (HBP) nebo distálněji z oblasti levého raménka (LBBAP)) je v posledních letech dynamicky se rozvíjející léčebná

metoda, která si nachází svou pevnou pozici u pacientů s vysokou pravděpodobností komorové stimulace (nad 20%). V ČR je v současné době primoimplantováno kolem 8 tisíc kardiostimulátorů ročně, u řady z nich dojde následně k rozvoji více či méně manifestního srdečního selhání, které vyžaduje nejenom farmakoterapii, ale i většinou upgrade stimulačního systému na srdeční resynchronizační léčbu (CRT). To představuje významnou socioekonomickou zátěž a pokud by jí fyziologická stimulace dokázala zabránit, znamenalo by to prakticky převrat v dosavadní léčbě bradyarytmických poruch. Dr. Mizner tak tématem své práce podstatně přispěl ke studované problematice.

2. Sledovaný cíl

Hlavním sledovaným cílem výzkumu biomarkerů metabolismu kolagenu bylo prokázat, zda by některé z těchto markerů nemohly predikovat výskyt PICM u pacientů indikovaných ke stimulační léčbě. Hlavním komparátorem zde byla HBP (tedy stimulace Hisova svazku), která z podstaty věci nemůže PICM způsobovat.

Druhou studií je „proof of the concept“ výzkum, který měl za cíl ukázat, zda se za pomoci UHF ECG dá spolehlivě hodnotit interventrikulární dyssynchronie. Zde byla hlavním komparátorem echokardiografická metoda hodnotící zpoždění mezi počátkem kontrakce pravé a levé komory srdeční s použitím pulzního dopplerovského měření toku krve ve výtokových traktech obou komor.

3. Zvolené metody zpracování a soubor nemocných

Autor pracuje na III. interní – kardiologické klinice zabývající se dlouhodobě problematikou fyziologické stimulace, kolektiv autorů je znám v našem i světovém písemnictví publikacemi v této oblasti včetně spoluautorství na konsenzuálním dokumentu EHRA o stimulaci převodního systému. Sám aspirant přispěl k této skutečnosti vlastní publikační aktivitou. Použité diagnostické i statistické metody odpovídají zavedeným standardům. Soubor nemocných je správně definován. Jedná se dle klinicky stanovených kritérií o dva specificky selektované soubory (definované v kap.

3 a v kap. 4). Počet subjektů zařazených do těchto dvou studií (tj. 53 pacientů v kap. 3, 53 pacientů v kap. 4) považuji vzhledem k cílům práce za adekvátní.

4. Výsledky disertační práce

(1) Tématika biomarkerů

Autor v této randomizované práci ukázal, že některé biomarkery (typicky galektin-3 a interleukin ST2) mohou posloužit pro identifikaci pacientů, kteří by si primárně zasloužili fyziologickou stimulaci, protože při konvenční pozici komorové stimulační elektrody u nich hrozí rozvoj PICM. Stimulace Hisova svazku zachovala systolickou funkci levé komory srdeční, zatímco konvenční stimulace vedla k jejímu zhoršení téměř u 1/3 pacientů, navíc 17% z nich se dostalo na hodnoty ejekční frakce 45 % a nižší. Hlavním problémem HBP je neúspěšnost této metody u téměř pětiny pacientů.

(2) Tématika validace UHF ECG pro detekci interventrikulární dyssynchronie

Autor v této randomizované práci ukázal, že UHF ECG je cenným, spolehlivým a rychlým pomocníkem pro detekci mezikomorové dyssynchronie. Korelace mezi parametry měřenými automatizovaným způsobem pomocí UHF ECG dosahovala téměř 0,75 a lze ji hodnotit minimálně jako středně silnou až silnou. Problémem zůstává potřeba manuální korekce v některých případech, typicky u pacientů s blokem pravého Tawarova raménka.

5. Význam práce pro praxi

Autor zcela využil možností svého pracoviště a snažil se o identifikaci biochemických markerů jakož i neinvazivních EKG vyšetřovacích metod identifikujících rozvoj PICM, resp. jí předcházející elektrickou dyssynchronii levé komory při stimulaci. S ohledem na fakt, že je těchto informací ve světovém písemnictví prozatím relativně málo, považuji výsledky za velmi přínosné. Vysoké hladiny některých biomarkerů kolagenu (např. galektinu-3 a interleukinu ST2) mohou u pacientů s klasickou komorovou stimulací

predikovat vznik PICM, a tedy tito pacienti by měli být primárními kandidáty pro fyziologickou stimulaci a neměli by být léčeni v centrech, které tuto metodu neovládají.

Za podstatný závěr druhé části výzkumu považuji zdařilou validaci metody UHF ECG oproti echokardiografickému vyšetření.

6. Připomínky a dotazy

Práci považuji za velice zdařilou a následující připomínky a dotazy mají jen doplňující charakter a nikterak nesnižují obsahovou hodnotu disertační práce.

A. Formální připomínky

Práce je psaná v angličtině, na skvělé úrovni vědeckého jazyka. Výtku lze mít k použití dvojteček za názvem některých kapitol a nesprávnému číselnému označení: za poslední číslicí již nepatří tečka (místo např. 3.3. Abstract in Czech má správně být jen 3.3 Abstract in Czech). V české části práce (prakticky jen abstrakty vlastních výzkumů) je nesprávně uvedeno slovo „indikované“ – má být „indukované“ (v kontextu stimulací indukovaná kardiomyopatie). Klíčová slova nejsou abecedně seřazena. Na str. 60 je in fine odkazováno na tabulku 1, ale jde o tabulku s pořadovým číslem 5. Některé používané zkratky nejsou v seznamu na str. 8-10 vysvětleny (např. HT, patrně hypertenze?, QRSd pro délku trvání QRS komplexu, atd.).

B. Dotazy k vlastní práci

Dokážete si v budoucnu představit vznik nějaké metody nebo komplexu metod, které poměrně spolehlivě (např. s minimálně 90% sensitivitou a 90% specificitou) predikují vznik PICM, a tedy identifikující pacienty, kteří by v případě komorové stimulace měli být primárně indikováni k fyziologické stimulaci? Otázku správné identifikace zhruba třetiny pacientů s následujícím rozvojem PICM totiž považuji za zásadní. Myslíte si v tomto kontextu, že pacienti s velmi nízkým rizikem vzniku PICM by měli také dostávat primárně fyziologickou stimulaci?

7. Závěr

Závěrem lze konstatovat, že předložená disertační práce řeší aktuální téma, naplnila sledované cíle, aspirant prokázal, že výborně ovládá vědecké metody a má rozsáhlé znalosti ve zvolené problematice.

Disertační práce pana doktora Jana Miznera splňuje podmínky stanovené podle § 47 a násl. zákona o vysokých školách č. 111/1998 Sb., v platném znění, a navrhuji tedy, aby po úspěšné obhajobě byl MUDr. Janu Miznerovi udělen akademický titul „doktor“, ve zkratce „Ph.D.“

V Českých Budějovicích dne 10. 8. 2024

prof. MUDr. Mgr. Alan Bulava, Ph.D.

Kardiocentrum Nemocnice České Budějovice

B. Němcové 54

370 01 České Budějovice

tel: 387874300

e-mail: alanbulava@seznam.cz