

Oponentský posudek doktorské disertační práce

MUDr. Roman Mizera:

Experimentální embolie plicního řečiště – patofyziologické mechanismy

Kandidát předkládá disertační práci s názvem „*Experimentální embolie plicního řečiště – patofyziologické mechanismy*“, vycházející z jeho doktorského studijního programu v oborové radě *Experimentální chirurgie*.

Téma práce bylo zvoleno velmi vhodně jak z hlediska jeho aktuálnosti, tak z hlediska pracoviště, kde bylo vypracováno, kde problematika plicní cirkulace patří k hlavním vědeckým tématům Ústavu fyziologie 2. lékařské fakulty a školitele kandidáta Prof. MUDr. Jana Hergeta, DrSc.

Akutní plicní embolie je život ohrožující onemocnění s incidencí 0,5-1/1000/rok a představuje po infarktu myokardu a cévní mozkové příhodě třetí nejčastější příčinu úmrtí na kardiovaskulární onemocnění v Evropě.

Incidence plicní embolie se téměř zdvojnásobila se zavedením CT plicní angiografie od roku 1990. Patří mezi nejzávažnější pooperační komplikace zejména po operacích velkých kloubů, dlouhých kostí a u pacientů operovaných pro maligní nádory. Plicní embolie patří mezi významné příčiny morbidit a mortality hospitalizovaných pacientů zejména v důsledku vzestupu tlaku v plicním cévním řečišti s následným akutním pravostranným srdečním selháním. Na vzniku a rozvoji plicní hypertenze po plicní embolii se podílejí dva hlavní mechanismy – mechanická obstrukce embolem a vazokonstrikce plicních cév. Terapeutické zásahy se zaměřují na ovlivnění obstrukční složky plicní hypertenze. Metodou první volby je trombolýza kombinovaná s antikoagulační terapií. V některých případech může být indikována chirurgické intervence – embolektomie. Kromě oxygenoterapie dosud nebylo do klinické praxe zavedeno terapeutické ovlivnění vazokonstrikční složky a právě touto možností se předložená experimentální práce zabývá.

Z uvedeného tedy vyplývá vysoká aktuálnost zvoleného tématu s možným bezprostředním dopadem na klinickou praxi.

Autor předkládá práci na 60 stránkách textu, který obsahuje 16 tabulek a grafů a 46 citací, z nichž pouze 4 byly publikovány v posledních 5 letech. Na závěr jsou přiloženy 2 publikace autora. V první publikaci ve *Physiological Research* (IF 1,48) je hlavním autorem, ve druhé v *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology* (IF 4,04) je spoluautorem.

Práce je rozdělena na teoretický úvod a experimentální část.

V teoretickém úvodu autor kvalitně rozebírá patofyziologické pozadí a důsledky plicní embolie. Vedle mechanické obstrukce podrobněji rozebírá příčiny vazokonstrikce plicní tepny a její tři hlavní složky: neurogení, endoteliální a tromboticko-leukocytární. V poslední podkapitole teoretické části se autor věnuje vzniku volných kyslíkových radikálů při plicní embolii a jejich podílu na vazokonstrikci po plicní embolii. V úvodu jsou tak dobře předloženy teoretické podklady pro experimentální část.

V experimentální části, která je logicky rozčleněna do 3 samostatných částí, se autor zaměřil na možné terapeutické a dosud málo využívané ovlivnění vazokonstrikce, která je příčinou plicní hypertenze po plicní embolii.

V prvním experimentu bylo provedeno testování vlivu použití scavengeru volných kyslíkových radikálů – tempolu. Druhý experiment simuloval podmínky akutní PE v terénu chronické hypoxie a hodnotil efekt podání sildenafilu a jeho vliv na pokles plicní hypertenze u zvířat vystavených 5denní chronické hypoxii. Ve třetím experimentu byl hodnocen efekt aktivátoru KCNQ flupirtinu .

Základem všech tří experimentů bylo hodnocení jednotlivých parametrů na izolovaném bloku srdce a plicí laboratorních potkanů, který byl ventilován a perfundován.

Všechny tři části experimentální práce jsou správně členěny s přesně definovaným cílem studie, popisem metodiky a experimentálních protokolů, definicí experimentálních skupin, popisem statistické metody. Výsledky jsou demonstrovány v graficky přehledných grafech a popsány v textu. Na závěr každé kapitoly jsou shrnuty výsledky a učiněn dílčí závěr.

V celkovém závěru došel autor k těmto výsledkům:

- Zvýšení perfúzního tlaku a vazokonstrikce rozvíjející se po akutní PE, jsou částečně způsobeny vzestupem produkce volných kyslíkových radikálů
- Po PE roste aktivita NO syntázy a produkce NOx
- Tempol snižuje plicní hypertenzi i aktivitu NO syntázy po PE
- Po akutní PE je vyšší perfúzní tlak v plicních cévách u krys vystavených 5denní hypoxii než u normoxicých kontrol
- Sildenafil snižuje plicní hypertenzi po akutní plicní embolii v terénu chronické hypoxie
- Vazokonstrikce se neliší mezi skupinou léčenou a neléčenou sildenafilem, snížení plicní hypertenze tedy odpovídá zvýšení poddajnosti plicních cév
- Flupirtin snižuje rezistenci plicních cév vyvolanou chronickou hypoxií, ale nemění kritický otevírací tlak.

Celkově je tedy možné hlavní poznatky z překládané práce shrnout tak, že vazokonstrikce resp. snížení plicní poddajnosti je významnou součástí plicní hypertenze po akutní PE a farmakologické ovlivnění vazokonstrikční složky plicní hypertenze se jeví v experimentálních podmínkách jako vhodný koadjuvantní terapeutický přístup. Je nepochybné, že zavedení těchto terapeutických postupů by snížilo morbiditu a mortalitu po akutní PE zejména u pacientů se sníženou kardiopulmonální rezervou.

V příloze jsou 2 publikace autora, jejichž téma se zcela kryje s tématy předložené práce. Přijetí a publikace v prestižních časopisech (Physiological Research IF 1,48 American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology IF 4,04) samy o sobě nejlépe potvrzují kvalitu předložené práce.

Práce je po formální stránce velmi pěkně a pečlivě vypracována. Vedle získání nepochybně hodnotných a zajímavých výsledků autor v předložené práci jednoznačně prokázal schopnost samostatné vědecké práce na vysoké úrovni a prokázal zvládnutí dané problematiky v plném rozsahu. Obdivuhodné je samotné zvládnutí experimentálního modelu izolovaného bloku srdce a plicí laboratorního potkana.

K hodnocení práce mám několik výtek minoritního významu.

V teoretickém úvodu by snad bylo vhodné širěji zmínit klinické aspekty plicní embolie. V citovaných pracích by měly být zastoupeny ve větším poměru studie z posledních let. Citované doporučení Evropské kardiologické společnosti z roku 2008 je například k dispozici novější verzi z roku 2015.

Hodnocení předložené práce je jednoznačně kladné.

Doporučuji proto práci k obhajobě před příslušnou komisí podle paragrafu 47 VŠ zákona 111/98 Sb. Po úspěšné obhajobě a uspokojivém zodpovězení všech dotazů doporučuji udělení titulu Ph.D.

Dotazy:

1. Bylo by možné předpokládat pozitivní terapeutický vliv epoprostenolu u akutní plicní embolie. Existují experimentální či klinické práce na toto téma?
2. Jaké jsou v současnosti indikace k chirurgické léčbě akutní plicní embolie a popište techniku embolektomie.

Prof. MUDr. Robert Lischke, PhD

V Praze 17. 8. 2015