

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Plzni
Oddělení vědy a vzdělání
Husova 3
306 05 Plzeň

Věc: Oponentský posudek disertační práce MUDr Mileny Dolejšové.

Název práce: Vlastnosti velkých tepen ve vztahu ke krevnímu tlaku a ke genetickému pozadí hypertenze.

Pracoviště: II. interní klinika Fakultní nemocnice Plzeň

Školitel: Doc. MUDr. Jan Filipovský CSc

Aktuálnost zvoleného tématu.

Ateriální hypertenze patří mezi nejčastější kardiovaskulární choroby s prevalencí 20-50% dospělé populace. Společně s diabetem, dyslipidemií a kouřením je jedním z nejzávažnějších rizikových faktorů ICHS. Epidemiologické studie prokázaly lineární vztah mezi rizikem koronárních a cerebrovaskulárních komplikací a krevním tlakem. Ukázaly také, že důležitější je intenzita léčby, než typ farmaka, kterým dosáhneme cílových hodnot. Přesto dosažení cílových hodnot v klinické praxi je obtížné a proto hledáme stále nové kombinace léčby, které by ovlivnily jednotlivé patofyziologické mechanismy. Návrat od neúspěšné terapie zpět k patofyziologickým mechanismům je i předmětem předkládané práce. Je aktuální, protože se věnuje základním mechanismům vzniku vysokého krevního tlaku, jednak vlastnostem velkých tepen a dále dědičným vlivům v kombinaci s vlivy zevního prostředí a vnitřních regulačních mechanismů.

Ke zvoleným metodám zpracování.

Zkoumání vlastností velkých tepen ve vztahu ke krevnímu tlaku a ke genetickému pozadí hypertenze vycházelo ze dvou velkých výzkumných mezinárodních projektů EPOGH (European Project On Genesis in Hypertension) a MONIKA (Multinational MONItoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases).

Cílem studie EPOGH bylo:

- určit souvislost genetické determinance krevního tlaku a hypertenze s následnými kardiovaskulárními komplikacemi
- identifikovat polymorfismy, které významně souvisejí s hypertenzí a KV rizikem
- vytvořit databázi genetického pozadí a kardiovaskulární fenotypy
- zřídit fond genetického materiálu pro nově se rozvíjející genetický výzkum

Do studie bylo zařazeno 600 rodin (2400 osob) ze 7 evropských zemí. Kromě měření krevního tlaku byla provedena spektrální analýza variability srdeční frekvence a vyšetření vlastností velkých tepen pomocí analýzy pulzní vlny. Součástí bylo monitorování krevního tlaku, 24-hodinový sběr moče a zaznamenána rodinná anamnéza a důležité faktory životního stylu. Nyní probíhá zpracování dat z druhé fáze projektu – kontrolní vyšetření po 5-6 letech.

Cílem projektu MONIKA bylo zjištění výskytu kardiovaskulárního rizika a objasnění hlavní příčiny snížení úmrtnosti na ICHS v mnoha zemích světa. Vyšetření rizikových faktorů bylo provedeno u osob ve věku 25-64 let. Byl vyplněn dotazník, měřen TK, výška, váha, výpočet BMI a odběr žilní krve. U plzeňské populace v roce 2000 bylo navíc provedeno vyšetření vlastností velkých cév a analýza pulzní vlny a stanovení PWV.

K výsledkům disertační práce.

Ve studii EPOGH bylo prokázáno, že hypertonici středního věku měli vyšší rigiditu aorty a v případě žen signifikantně vyšší odraženou tlakovou vlnu navzdory dobré kontrole tlaku. Děti hypertoniků měly signifikantně vyšší systolický TK než děti kontrol, nelišily se rigiditou aorty.

Ve studii Post- MONIKA se prokázalo, že periferní augmentační index se díky velmi těsné korelaci s centrálním augmentačním indexem jeví jako nejvhodnější parametr ke studiu reflektivních vlastností tepen. Kuřáci zvyšují odraz tlakových vln a pokud považujeme hodnotu centrálního systolického krevního tlaku za jeden z nejdůležitějších hemodynamických parametrů, pak má konvenční klasifikace osob do jednotlivých skupin podle brachiálního TK omezenou platnost. Hyperhomocysteinemie je spojována se zvýšenou aortální rigiditou. Taktéž zvýšené hladiny fT4 zvyšují aortální rigiditu.

Zda disertace splnila svůj cíl.

Výsledky z obou studií byly publikovány v zahraničních časopisech s doloženou citovatelností. Práce o změnách tepenného systému u hypertenze byly přednášeny a publikovány na našich i zahraničních kongresech. Genetické aspekty arteriální hypertenze budou dále sledovány na větších souborech a především se bude hledat možnost klinického využití. Disertační práce splnila svůj cíl a odpověděla na zadané otázky.

K vlastní práci mám tyto připomínky:

- práce má poměrně dlouhý teoretický úvod a na otázky je dána odpověď v přiložených publikacích, jejichž prvními autory není doktorandka. Vlastní výsledky, které jsou uvedeny v závěru jsou jen stručně komentovány.

Dotazy:

1. Jaký byl podíl doktorandky na daných studiích? Co konkrétně vyšetřovala a zpracovávala na podzorku plzeňského souboru?
2. Můžete využít některé výsledky genetiky hypertenze pro klinickou praxi?
3. Které skupiny antihypertenziv jsou nejvhodnější pro léčbu pacientů se zvýšenou aortální rigiditou?

Závěr.

Práce má všechny formální náležitosti vyžadované pro řešení vědecké hypotézy. Dokazuje schopnost autora samostatné vědecké práce a kritického zpracování literárních i vlastních poznatků. Práce je čtivá, srozumitelná, dobře dokumentována. Citace jsou z posledního období a z kvalitních časopisů. Práce přináší celou řadu poznatků pro klinickou praxi ale také důležité podněty pro další sledování patofyziologických mechanismů hypertenze.

Práce zcela odpovídá požadavkům pro vypracování disertační práce a proto ji doporučuji k obhajobě před příslušnou komisí.

Disertační práce splnila stanovené podmínky a proto doporučuji na základě úspěšné obhajoby aby byl udělen MUDr. Mileně Dolejšové akademický titul Ph.D. dle paragrafu 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98Sb.

Doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc

II. interní klinika

MU a FN u sv. Anny, Pekařská 53

656 91 Brno

16.5.2007

