

OPONENTSKÝ POSUDOK

**habilitačnej práce pána MUDr. F. Bednáře, PhD, odborného asistenta III.
interní kardiologické kliniky 3. LF UK a FNKV v Prahe,**

„Protidestičková terapie specifických forem ischemické choroby srdeční“

Habilitačná práca má 117 strán, pozostáva z Úvodu (1 strana), z Prehľadovej časti (1/ protidestičková terapie ICHS – celkový prehľad a novinky, 2/ Monitorování protidestičkové léčby, 3/ Rezistence k protidestičkové léčbě, 4/ Specifika protidestičkové terapie u aortokoronárního bypassu, 5/ Specifika protidestičkové terapie u srdeční zástavy pro AIM léčených terapeutickou hypotermií), zo Závěru (1 strana) a z Literatúry (208 prác).

Malý komentár k tomuto prehľadu:

1/ Úvod: cieľom prehľadu je ukázať miesto antiagregačnej liečby u akútnych foriem ICHS (včítane novínok do konca 2019 roku).

2/ Protidestičková terapie ICHS – prehľad: - popísaný mechanizmus trombózy a tiež ciele dnešnej antiagregačnej liečby (stručne, jasne napísané): o ASA, o Clopidogrele a Ticagrelor – o DAPT(ASA – Clopi / Prasu /Tica grelore) - o DAT u AKS – kedy zahajujeme liečbu P2Y12 inhibítorom u AKS (a o predliečbe Clopi, Prasu, Tica) – ako dlho dávať DAPT po AKS – citované najnovšie práce. Každý čitateľ sa tu veľa naučí.

3/ Monitorování protidestičkové léčby: venuje sa optickej agregometrii (zlatý štandard), ďalej VerifyNow (turbidimetrický optický detekčný systém), potom VASP metóde, koncentrácii tromboxanu B2 v sére (ev. 11 dehydrotromboxanu B2 v moči) a sú i ďalšie metódy (uvádza) – jasne a stručne popísané.

4/ Rezistence k protidestičkové léčbě: podporuje nežiaduce klinické príhody, poznáme aspirínovú, klopidogrelóvú, ticagrelóvú i prasugrelóvú rezistenciu

- výborne sa kapitola číta a stručne a jasne rezistenciu popisuje
- zvýšená reziduálna reaktivita trombocytov pri liečbe ADP inhibítorom je lepším prediktorom rizika ischemických komplikácií (oproti hodnoteniu len rezistencie). Užitočná časť práce.

5/ Specifika protidestičkové terapie u aorto-koronárneho bypassu

- dobrá je priechodnosť arteriálnych bypassov (ale nedobrá u žilných bypassov)
- podávanie ASA do operácie redukuje riziko peroperačného IM a mierne zvyšuje riziko krvácania
- u P2Y12 inhibítorov (predoperačné podávanie): dáta len u AKS (morta nižšia u prasu a tica versus clopido). Vysadenie pred operáciou: clopido (5 dní), prasu (7 dní) a tica (3 dni).

6/ Post operačný manažment protidestičkové léčby

- a/ - včasne treba nasadiť ASA (asi po 6 hod. od operácie)
 - asi nízka dávka stačí
 - je možná rezistencia na ASA (možno „prechodný fenomén“?, rozoberá mechanizmy z literárnych údajov; zvyšuje možnosť zlyhania žilných štepov)
 - pri rezistencii event. indikovať DAPT
- b/ - P2Y12 inhibítor: DAPT (ASA plus clopi alebo tica) zlepšuje priechodnosť žilných štepov ale neovplyvňuje (ASA + clopi) celkovú a KV mortalitu oproti ASA liečbe samotnej (ovplyvňuje ju však ak ASA + tica lebo prasu u pacientov s AKS)
 - nejasná je doba zahájenia léčby DAPT po CABG
 - pridal dáta zo štúdie COMPASS (ASA + rivaroxaban: bez vplyvu na uzáver žilných štepov po 1 roku, ale redukcia MACE)
- c/ Cenné sú výsledky vlastnej práce v danej oblasti:
 - PRAGUE 11- CABARET (J Thorac Cardiovasc Surg 2008;136: 1054-1060): zhodnotenie včasnej i pozdnej aktivity trombocytov (operácia on-pump vs off-pump) a testovanie účinnosti ASA.

Bola to prvá prospektívna randomizovaná štúdia: vyššia agregabilita pri off-pump operáciách, nedostatočná inhibícia pomocou ASA vo včasnej post-operačnej dobe.

- Téma ASA insuficiencie: J Thromb Thrombolysis 2009;27:394-399 – autor a spol. prispeli do diskusie tejto problematiky, J Cardiothorac Vasc Anaesth 2012;26:575-580 – hodnotené zmenami sérového TxB₂, pokles už 1. deň po operácii ale efektívna inhibícia je až na 5 postoperačný deň.

- Štúdia CABARET-2 zahájená (nedokončená odchodom autora na iné pracovisko)

- práca (Thromb Res 2007;120:523-529). Pacienti zo štúdie PRAGUE-4: po 1 roku aktivita trombocytov rovnaká či priechodnosť aorto- koronárnych štepov bola prítomná alebo nie – liečba antiagregačná je dôležitá po operácií (včasne)

- práca (Blood Coagul. Fibrinolysis 2008;19:807-812) a posolstvo: aktivita trombocytov hrá väčšiu úlohu v rozvoji restenózy po PCI než v procese uzatvárania aorto-koronárneho bypassu.

7/ Specifika protidestičkové terapie u srdeční zástavy prp AIM léčených terapeutickou hypotermií

- v pozadí je obvykle ICHS (meta-analýza: významná koronárna stenóza 60%- 71%), preto je tu doporučený invazívny prístup

- ochrana mozgu sa dá riešiť miernou hypotermiou (zdá sa, že je tu zvýšená aktivita trombocytov)

- účinnosť antiagregačnej liečby: ASA v i.v. infúzii účinkuje, clopi účinkuje menej (nižšia absorbcia a nižší metabolizmus), P2Y₁₂ inhibítor (prasu, tica) tiež menej účinné (ale lepšie ako u clopi)

- hypotermia zvyšuje riziko trombózy v stente

8/ Vlastné výsledky u bodu „7“

- J Thromb Thrombolysis 2016;41:549-555, zistenia (PCI po AIM): 2/3 pac. s liečbou clopi nedosiahli v prvých 3 dňoch inhibíciu trombocytov (oproti prasu: od 1. dňa a oproti tica: od 2. dňa), bez zvýšenia krvácania, u zomrelých pri pitve nebola trombóza v stente (najviac zomrelo pacientov s liečbou clopi).

9/ Záver

a/ kardiochirurgické pracovisko (antiagregačná liečba po revaskularizačných operáciách)

- ASA včasne po CABG je nižšieho účinku na trombocyty
- aktivita trombocytov je vyššia po off-pump revaskularizačných operáciách

b/ Kardiologické pracovisko (po resuscitácii pre AIM, s hypotermiou)

- efekt clopido nedostatočný v blokovaní trombocytárnej agregácie
- nové P2Y₁₂ inh. (prasu, tica) sú účinnejšie

Výsledky práce prezentované (ESC, ACC, domáce a iné kongresy).

10/ Nasleduje (okrem zoznamu publikácií a citácií) príloha Originálnych publikácií (n: 6 s komentárom – ako som už popísal hore).

Nasleduje zoznam publikácií autora:

a/ A01. Články v časopisoch s IF (spolu: 22, prvý autor: 6; roky: 2000 [spoluautor, Eur Heart J 2000; 21: 823-831, PRAGUE study], 2003 [prvý autor – Can J Cardiol 2003;19:1133-1137 a spoluautor – Japan Heart J 2003;44:313-322], 2007 [spoluautor – Int Heart J 2007;48:57-67, Thromb Res 2007;120:523-529, J Thromb Thrombolysis 2007;24:105-107], 2008 r [prvý autor – J Thoracic and Cardiovasc Surg 2008;136:1054-1060, spoluautor – Blood Coagul and Fibrinolysis 2008;19:807-812], 2009 [prvý autor – J Thromb and Thrombolysis 2009;27:394-399], 2012 r [prvý autor – J Cardiothorac Vasc Anesthesia 2012;26:575-580, spoluautor – Clin Lab 2012;58:177-183], 2013 r [spoluautor – J Thromb and Trombolysis 2013;36:1-6], 2015 r [spoluautor – Thromb Res 2015;135:1093-1099 a Hypertension 2015;65:407-413], 2016 r [prvý autor – BioMed Res Intern 2016; nov – pôvodní a J Thromb and Thrombolysis 2016;41:549-555], 2017 r [spoluautor – Heart Lung Circul 2017;26:799-807, J Crit Care 2017;42:85-91 s PRAGUE-15 a J Hypertens 2017;35:1093-1099 a J Cardiol 2017;69:483-488]) – všade výborné IF (od 0.300 v r 2003 – po 6.857 v r 2016, ale ostatné mimo 0.300 v r 2003 sú > 0.920 v r 2012).

b/ A02. Články cizojazyčné bez IF (spolu.: 5 a 2-krát prvý autor, – v rokoch 2014 r, 2013 r, 2012 r, 2003 r, (Exp. Clin. Cardiol 2014;20:2994-3015, BioMed Res Intern. 2013; article 386074, Cor Vasa 2012;54:E326-e328, J Intervent. Cardiol 2003;16:201-208, Cor Vasa 2003;45:130-133)

c/ A03. Články v českém a slovenském jazyce, bez IF (8 publikácií, 2-krát prvý autor) Hypertenze a KV prevence 2016;5:21-22 a 2015^o4:24-26 a Cor Vasa 2010;52:52-58 a 2010;52 (Suppl. 1):15-20, Anesteziologie a Intenz. med 2009;20:305-308 a Cor Vasa 2003;45:543-549 a 1999;41:497-504

d/ C01. Kapitoly, príspevky v monografiách: 2016 r, 3 práce ako 1. autor (Novinky v akutní kardiologii 1. vydanie Praha 2016 časť kardiogénny šok, časť umelá plicní ventilace a časť specifika akutní péče o pacienty po implantaci Mitra Clipu

e/ D01. Kvalifikační práce: 2003 r (doktorská dizertační práce PhD - Akutní koronární syndromy – reperfuzní léčba IM, studie PRAGUE-1).

Citačný index autora: počet citácii celkom (WoS:724 a SCOPUS: 868), bez autocitácií (WoS: 714 a SCOPUS: 860) a H Index (WoS: 9 a SCOPUS: 10).

Originálne publikácie k téme habilitačnej práce (spolu: 6):

1. prvý autor, Platelet activity... J Thorac Cardiovasc Surg 2008;136:1054-1060
2. prvý autor, Aspirin is .. J Thromb Thrombolysis 2009;27:394-399
3. prvý augor, Evaluation ... J Cardiothorac Vasc Anaesth 2012;26:575-580
4. spoluautor, The Comparison... Thromb Res 2007;120:523-529
5. spoluautor, Higher... Blood Coagul Fibrinolysis 2008;19:807-812
6. prvý autor, Antiplatelet... J Thromb Thrombolysis 2016;41:549-555

s prílohami

Informácia o uchádzačovi (spolu 10 strán): atestácie (Anesteziológia a Kardiológia), pracoval (Interná klinika, kardiochirurgická klinika, III. interná

klinika, od 1997 – doteraz), člen ČKS a EKS, hlavný riešiteľ Grantu (aktivita trombocytov) a spoluriešiteľ Grantu (rezistencia trombocytov), člen riešiteľského tímu (5 tímov), pedagogická činnosť (v čestine i v angličtine, magisterská: výuka 2 - 6 r LF od r 2009, garant praktickej kardiologie od r 2017, vedení SVA od 2018 roku), Postgraduálne štúdium: dr Lukášová ukončené a dr. Moudrá od r 2019 (doteraz), stáže (Basel, Wroclaw, Glasgow), aktívna účasť na konferenciách (AHA 2015, ESC 2014, ACC 2007 – prvý autor, abstr. v Circulation, Eur Heart J a JACC), pedagogická prax na 3. LF Karlovy Univerzity Praha od 4/2009 r (semináre od r 2016, 4 ročník:18 hod., praktická výučba v tomto období 72 hodín, prednášky po 12 hodín, PhD vedenie: 1, doktorandi: 2 a 1 ukončené), zoznam prác (vedecké a medzinárodné: spolu 21, posledných 5 rokov 9 a prvý autor 6 – predčí požiadavky na habilitačný postup (a ešte má aj domáce práce: 3 [posl. 5r, prvý autor]), citácie publikácií autora (WoS: 23 a SCOPUS: 27; všetky citácie pôvodné: WoS-714, SCOPUS -860).

Záver:

Predložený spis „habilitačnej práce“ splňa u MUDr. Františka Bednáře, PhD kritériá k udeleniu vedecko-pedagogického titulu „docent“ a domnievam sa, že výskumné aktivity tieto kritériá (podľa mňa) i prekračujú.

Mám radosť, že som spis mohol študovať a oboznámiť sa podrobnejšie s klinickými i vedeckými výsledkami pracoviska. Prajem autorovi a kolektívu Prof. dr. P. Widimského, DrSc.d’alší elán, chuť a čas – i radosť z pozoruhodnej d’alšej práce.

Prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

oponent

I. interná klinika LF UK a UN Bratislava

V Bratislave, 10. augusta 2020