



Univerzita Karlova v Praze

Lékařská fakulta v Hradci Králové

Posudek disertační práce MUDr. Magdaleny Sionové „Význam genetického testování v prevenci krvácivých komplikací invazivních výkonů v kardiologii“

Univerzita Karlova v Praze

3. lékařská fakulta

Doktorské studijní programy v biomedicině

Obor: Preventivní medicína

Uchazeč: MUDr. Magdalena Sionová

Pracoviště: III. interní – kardiologická klinika FNKV a 3. LF

Oponent: prof. MUDr. Radek Pudil, Ph.D.

Pracoviště: Lékařská fakulta UK v Hradci Králové, I. interní kardiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Disertační práce MUDr. Magdaleny Sionové se zaměřila na problematiku krvácivých komplikací po intervenčních výkonech na koronárním řečišti.

Po formální stránce disertační práce má obvyklé logické členění, je psána na 133 stranách včetně literatury, ke kterým je přiložen seznam kvalitních publikací disertantky.

Úvodní kapitoly zahrnují přehled studované problematiky, kde autorka podává přehled katetrizačních a intervenčních technik, dále se věnuje adjuvantní protidestičkové a antikoagulační terapii, krvácivým komplikacím z pohledu jejich výskytu, klasifikace a vlivu na prognózu. Velmi detailně se věnuje faktorům, které souvisejí s možností předcházení krvácivých komplikací (identifikace rizikových faktorů pro vznik těchto komplikací a využití skórovacích systémů pro stanovení rizika krvácivých komplikací).

V další části autorka prezentuje svůj výzkumný projekt (původní práci).

Autorka předložila přehledně formulovanou hypotézu a jasně formulovala cíle své studie:

- (1) stanovení klinických, laboratorních a procedurálních faktorů, které jsou spojeny s vyšším rizikem periprocedurálního krvácení u neselektovaných pacientů podstupujících invazivní výkon pro akutní či chronickou formu ICHS,
- (2) určení validity CRUSADE a NCDR stratifikace rizika krvácení v reálné klinické praxi,
- (3) analýza vztahu přítomnosti jednonukleotidových polymorfismů genů pro vybrané destičkové receptory a genů kódujících cyklooxygenázu-1 ke vzniku krvácení.

V následující části představuje disertantka metodiku práce. Vymezuje sledovaný soubor pacientů, který zahrnuje 73 pacientů, kteří podstoupili invazivní vyšetření (diagnostickou srdeční katetrizací či intervencí na koronárních tepnách pro akutní či chronickou formu ICHS) a u kterých byla diagnostikována v průběhu 30 dní po výkonu krvácivá komplikace. Kontrolním souborem byla skupina 331 pacientů z genetické subanalýzy studie PRAGUE-8, kteří podstoupili identický výkon, nebyli předléceni clopidogrelem a u kterých nedošlo k rozvoji krvácení.



Univerzita Karlova v Praze Lékařská fakulta v Hradci Králové

Dále autorka podala definici krvácivé komplikace a kritéria pro hodnocení závažnosti krvácivých komplikací (celkem 7 kategorií). Metodickou část uzavírá popis metod laboratorní a genetické analýzy, doplněny jsou informace o statistickém zpracování.

Výsledky autorka prezentuje logicky ve čtyřech oddílech: (1) analýza základních parametrů souboru a dat souvisejících s výkonem a periprocedurální medicínou, (2) analýza krvácivých komplikací, (3) predikce rizika krvácení podle algoritmů z registrů CRUSADE a NCDR, a (4) vztah genetických polymorfismů k riziku krvácení. Každá část obsahuje výsledky a diskusi ke zjištěným nálezům.

V části 1 (viz výše) autorka prokázala některé statisticky významné rozdíly, kterými se liší sledované skupiny pacientů (vyšší věk, častější renální insuficience, krvácení v anamnéze, vyšší vstupní tepová frekvence, vyšší stupeň anginózních obtíží dle CCS klasifikace, vyšší hodnota leukocytů, INR, častější podání nízkomolekulárních heparinů a dalších látek ovlivňujících koagulaci a agregabilitu destiček u nemocných, kteří měli krvácivé komplikace). Zde provedla porovnání mezi skupinami a doplnila multivariantskou analýzu. Celkem logicky a správně diskutuje zjištěná data a jejich případný soulad se světovým písemnictvím. Ve druhé části výsledků se věnuje krvácivým komplikacím podle lokalizace a podle vlivu na hemodynamický stav a doplňuje tabulkou klasifikaci krvácení podle některých známých klasifikací (TIMI, GUSTO, PLATO a BARC). Za velmi zajímavou považuji třetí část výsledků – analýzu a porovnání predikce krvácivých komplikací podle tabulek stratifikace rizika krvácení podle registrů CRUSADE a NCDR. Vzájemné porovnání obou skupin pacientů prokazuje relativně dobrou použitelnost obou algoritmů.

Ve čtvrté části se autorka věnuje hodnocení vztahu genetických polymorfismů k riziku krvácení. V úvodní části se věnuje prevalenci vybraných genetických polymorfismů ve sledovaných skupinách pacientů, ve druhé části se věnuje jejich vztahu ke vzniku krvácivých komplikací. Ačkoliv u některých hodnocených mutací byl nalezen určitý trend, neprokázala se statistická významnost této asociace (GPIIa 807C/T, COX-1 (-842A/G)). Autorka velmi pečlivě a hodnověrně prezentuje nalezená data a v diskusi je dává do kontextu se světovým písemnictvím. Závěry práce jsou formulovány jasně a jsou podloženy jednoznačně výsledky studie disertantky. Literární odkazy jsou ve vysoké kvalitě – zahrnují současné písemnictví, dominují práce z posledních 5 let a představují především renomované vědecké časopisy.

Celkové zhodnocení práce:

Práce je psána jasně, srozumitelně. Téma je vysoce aktuální a potřebné pro kliniku. Hypotéza a cíle práce jsou logické a jasné, zvolená metodika je odpovídající pro provedení studie, výsledky jsou formulovány jasně, diskuze je dostatečná a je vedená se znalostí ostatních prací světového písemnictví.

K práci mám jen několik drobnějších poznámek:

- výsledky autorka prezentuje ve čtyřech kapitolách, s ohledem na tři stanovené cíle by bylo po formální stránce vhodnější sloučit kapitolu Analýza základních parametrů souboru a dat souvisejících s výkonem a periprocedurální medicínou s kapitolou Analýza krvácivých komplikací,
- ve druhé části výsledků se autorka věnuje rozboru krvácivých komplikací podle lokalizace a podle vlivu na hemodynamiku. V metodice uvádí klasifikaci a kategorizaci podle klinického stavu, jde pouze o drobnou terminologickou nuanci,
- výsledky spojitých proměnných jsou prezentovány ve formě průměru a směrodatné odchylky, což svědčí pro normální charakter rozložení hodnot, jaký test normality hodnot autorka použila?



Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové

- ojedinělé překlepy.

K disertační práci mám následující otázky:

- Při analýze základních parametrů souboru dat souvisejících s výkonem a vznikem krvácení autorka v tabulce 11 uvedla statisticky významně vyšší četnost poruchy funkce ledvin ve skupině krvácení, v tabulce č. 12 však nebyla zjištěna významnější odchylka v hodnotě kreatininu mezi oběma skupinami. Jak by komentovala tento rozdíl?
- Zvolené a vyhodnocované genetické polymorfismy v práci disertantky nebyly významně asociovány s vyšším výskytem krvácivých komplikací. Nabízí se otázka, zda existují i jiné, které by bylo vhodné otestovat?
- Jaký postup s cílem zabránění rozvoje krvácivých komplikací by disertantka navrhla na základě svých zkušeností pro běžnou praxi?

Disertační práci MUDr. Magdaleny Sionové s názvem „Význam genetického testování v prevenci krvácivých komplikací invazivních výkonů v kardiologii“ **doporučuji** k obhajobě (podle § 47 VŠ zákona 111/98 Sb).

MUDr. Magdalena Sionová **prokázala** tvůrčí schopnosti a její práce **splnila** požadavky kladené na disertační práci v oboru Preventivní medicína.

Prof. MUDr. Radek Pudil, Ph.D.

I. interní kardiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové
Katedra interních oborů
Šimkova 870, poštovní příhrádka 38
500 38 Hradec Králové 1
IČ: 00216208 DIČ: CZ00216208
-149-

V Hradci Králové, dne 7. října 2015