

Univerzita Karlova v Praze
1. lékařská fakulta
Děkanát – Kateřinská 32, 121 08 Praha 2

Oponentský posudek na dizertační práci MUDr. Tomáše Adámka

Název práce: Aspirin v sekundární prevenci ischemické cévní mozkové příhody.
Školitel: prof. MUDr. Štefan Alušík, CSc.

Vlastní text má 85 stran, 158 literárních odkazů, 23 tabulek. Vlastní publikace - 1x IF 0,833 v tisku, další v přípravě pro tisk. Publikace v časopisech bez IF, první autor - 1x.

Práce je rozdělena na úvod, cíle práce a hypotézy, metodiku, charakteristiku souboru, výsledky, diskuzi, závěr. Seznam použitých zkratk.

Cíl práce

- Jak častá je nedostatečná suprese tvorby tromboxanu B2 u pacientů po iCMP léčených aspirinem v dávce 100 mg denně při ověření 100% compliance aspirinu.
- Zjistit, zda nedostatečná suprese tvorby tromboxanu je vyšší u vybraných skupin pacientů jako jsou kuřáci, diabetici a pacienti s dyslipidemií.
- Zjistit, zda zvýšením dávky aspirinu ze 100 mg na 300 mg denně dojde u pacientů s nedostatečnou supresí tvorby tromboxanu k supresi účinné.
- Jaký je výskyt ovlivnitelných rizikových faktorů v sledovaném souboru.

Soubor nemocných.

Do studie bylo zařazeno 106 pacientů, průměrného věku 66,5 let, kteří v sekundární prevenci ischemické cévní mozkové příhody užívali 100 mg kyseliny acetylsalicylové denně, a to minimálně po dobu ½ roku před zařazením do studie. Zařazení pacienti prodělali ischemickou cévní mozkovou příhodu minimálně ½ roku před zařazením do studie. Do souboru nebyli zařazení pacienti po CABG, s implantovaným pacemakerem, fibrilací síní, s jaterní cirhózou, maligním onemocněním, trombembolickou chorobou, chronickým zánětlivým onemocněním a akutní infekcí. Dále pacienti s kombinovanou antiagregační nebo antiagregační a antikoagulační terapií.

Sledované klinické parametry.

U pacientů byl sledován typ prodělané cévní mozkové příhody a dalších kardiovaskulárních chorob. Dále rizikové faktory: arteriální hypertenze, diabetes mellitus, dyslipidemie, kouření a pozitivní rodinná anamnéza kardiovaskulárních chorob. Také medikace se zaměřením na NSAID a inhibitory protonové pumpy. Běžné laboratorní parametry a 11-dehydrotromboxan B2 a kyselinu salicylovou.

Statistické metody.

Byly použity parametrické a neparametrické testy, dále t-test k porovnání průměrů dvou skupin pro data, která mají Gaussovo rozložení, pro ostatní data byl použit dvouvýběrový Wilcoxonův test. Dále chi-kvadrát test ke zhodnocení významnosti rozdílů relativních četností mezi skupinami. Pro analýzu dat byl použit statistický software SYSTAT 10.

Výsledky.

- Ze 106 vyšetřených pacientů mělo účinnou supresi tvorby tromboxanu 76 (71,7%) nemocných. Neúčinnou supresi tvorby 11-dehydrotromboxanu B2 mělo 30 (28,3%) nemocných.
- Při porovnání pacientů s účinnou a neúčinnou supresí jak z pohledu klinických, tak laboratorních parametrů byl nalezen významný rozdíl pro BMI, celkový a LDL cholesterol, dále pro zvýšenou koncentraci kyseliny močové. Patrný byl vyšší výskyt u diabetiků, i když nebyl statisticky významný.
- U pacientů s nedostatečnou supresí tvorby 11-dTxB2 při terapii 100 mg aspirinu se zvýšila dávka na 300 mg. Celkem bylo takto vyšetřeno 9 pacientů, kdy u 4 pacientů zvýšení dávky vedlo k adekvátní supresi tvorby 11-dTxB2, což odpovídá 44 %.
- Co se týkalo prevalence ovlivnitelných rizikových faktorů, tak 48 % osob mělo nadváhu a téměř 25 % obezitu. Arteriální hypertenze se vyskytovala v 75,5 % ve vyšetřovaném souboru a z toho 27,4 % nedosáhlo cílové hodnoty TK. Kuřáctví bylo zjištěno u 23,6 % pacientů.

Splnění cílů práce.

Přes přísná eliminační kritéria a 100% compliance aspirinu, autor zjistil vysoké procento neúčinné terapie, kdy u 28,3% pacientů byla zjištěna nedostatečná suprese tvorby 11-dTxB2. Vysoké procento neúčinné terapie je ale dobře zdůvodnitelné vysokým zastoupením kuřáků (23,6 %), pacientů s cukrovkou (27 %), a dyslipidemií (69,8 %). Dále autor prokázal významnou asociaci mezi nedostatečnou supresí tvorby tromboxanu a obezitou, vyšší koncentrací kyseliny močové, celkového a LDL cholesterolu.

Autor uvádí možnosti jak řešit nedostatečnou účinnost aspirinu: ověřit compliance, rozdělit denní dávku na dvě nebo zvýšit dávku, pečlivě analyzovat polymedikaci, změnit antiagregační lék nebo použít duální terapii a ověřit účinnost terapie stanovením koncentrace tromboxanu nebo metodou VerifyNow.

Dotazy a připomínky.

1. Měli bychom u všech pacientů v sekundární prevenci iCMP při nasazení aspirinu vyšetřit laboratorní rezistenci?
2. Jakou předpokládáte noncompliance při léčbě aspirinem v běžné klinické praxi?
3. Proč jste zvyšovali dávku aspirinu jen u 9 pacientů, když neúčinnou supresi mělo 30 pacientů?
4. Z hlediska kardiiovaskulárního rizika je zásadní rozdíl mezi aspirinem a enterosolventní formou? Jak u pacientů s vředovou chorobou žaludku v anamnéze?
5. Měli jste v souboru vedlejší účinky aspirinu?
6. Pokud má pacient více rizikových faktorů, které mohou ovlivnit supresi tromboxanu, není dávka 100 mg nízká?

Závěr.

Jedná se o práci, která je velmi dobře zpracovaná, srozumitelná, aktuální s klinickým dopadem pro velký počet pacientů.

Má všechny formální náležitosti vyžadované pro řešení vědecké hypotézy. Dokazuje schopnost autora samostatné vědecké práce a kritického zpracování literárních a vlastních poznatků. Přináší některé nové vědecké poznatky a je základem pro další především prospektivní sledování těchto pacientů. MUDr. Adámek je prvním autorem článku s IF. Práce zcela odpovídá požadavkům pro vypracování dizertační práce, a proto ji doporučuji k obhajobě před příslušnou komisí.

Dizertační práce splnila stanovené podmínky, a proto doporučuji, aby na základě úspěšné obhajoby byl udělen MUDr. Tomáši Adámkovi akademický titul Ph.D., dle § 47 Zákona o vysokých školách - č. 111/1998 Sb.

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc
přednosta II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

V Brně dne 9.9.2015