

OPONENTSKÝ POSUDEK DIZERTAČNÍ PRÁCE

Téma: OVĚŘENÍ BEZPEČNOSTI ČASNÉ DIMISE (DO 72 HODIN) NÍZCE RIZIKOVÝCH NEMOCNÝCH PO AKUTNÍM INFARKTU MYOKARDU S ELEVACEMI ST SEGMENTU ŘEŠENÉM PRIMÁRNÍ PERKUTÁNNÍ KORONÁRNÍ INTERVENCÍ

Autor: MUDr. Kamil Novobilský, LF UP Olomouc

I. Interní klinika - kardiologická

• Téma

Nárůst počtu pacientů s akutními koronárními syndromy, kteří jsou léčeni na specializovaných centrech cestou primární koronární intervence klade vysoké nároky na lůžkovou kapacitu kardiologických pracovišť. Management těchto pacientů produkuje zkracování doby nutné hospitalizace u nízké rizikových nemocných.

Z tohoto pohledu považuji zvolené téma za vysoce aktuální s předpokládaným výstupem pro klinickou praxi specializovaných kardiologických pracovišť.

V podrobném úvodu podává autor kompletní informaci o akutních koronárních syndromech a prognóze pacientů po koronárních intervencích. Celá disertační práce je opřena o 119 citací českých a zahraničních autorů.

Autor tak dokládá podrobnou znalost zvolené problematiky. O referované problematice přednesl 8 přednášek na odborných sjezdech a seminářích a výsledky referoval v 8 publikacích.

• Cíle práce

Autor si stanovil prokázat proveditelnost a bezpečnost časně dimise (po 48-72 hodin) u selektované populace nízké rizikových pacientů s akutním infarktem myokardu s elevacemi ST segmentu, léčených úspěšnou primární perkutánní koronární intervencí.

Sekundárními cíli bylo:

- Prokázat, že časná dimise je srovnatelná s běžně prováděnou dimisí
- Zjistit zda není časná dimise spojená s vyšším výskytem komplikací 90 dní po intervenci
- Stanovit podíl nemocných, u nichž lze tuto strategii uplatnit
- Podpořit úroveň důkazů pro případnou revizi Doporučených postupů
- Podpořit širší diskuzi pro zavedení tohoto postupu u co největšího počtu pacientů.

• Metodika, soubor pacientů

Jedná se o analýzu dat z prospektivně sledovaného souboru pacientů zařazených dle jasně definovaných kritérií, protokolárně kontrolovaných.

Soubor 151 pacientů je jistě statisticky reprezentativní. K hodnocení výsledků byly užity statistické metody plně odpovídající současné prezentaci výsledků vědecké práce.

• Výsledky

Výsledky jsou prezentovány formou 12 tabulek, 11 grafů a 2 obrázků. Analýzy jsou strukturované dle předem definovaných cílů. Stanovené cíle byly autorem splněny.

Autor dokládá, že časná dimise nízkorizikové skupiny pacientů je bezpečná a v klinické praxi proveditelná. Není spojena s vyšším výskytem nežádoucích příhod. Četnost závažných komplikací v období 90 dnů je nízká.

- **Diskuze**

V diskuzi autor prokázal širokou znalost dané problematiky, srovnává svoje výsledky s výsledky dalších autorů. Diskutuje limitace, které je třeba mít na mysli při hodnocení dosažených výsledků.

- **Připomínky**

- Formální stránka práce je v naprostém pořádku, nemám připomínku.
- Pilotní studie ukazovala na velmi malý počet pacientů, kteří splní vstupní kritéria (14%), tedy predikce počtu nemocných s akutním koronárním syndromem musela být velmi vysoká

- **Otázky na autora**

- ❖ Čím si autor vysvětluje, že v pilotní studii splnilo vstupní kritéria pouze 14% ze 179 pacientů a v randomizované studii 26% z 578 pacientů. Podíl nízkorizikových pacientů byl prakticky dvojnásobný?
- ❖ Proč mělo 98/97% pacientů s EF LK nad 45% bez manifestního selhání, kdy 40/48% tvořili v jednotlivých větvích pacienti po intervenci na ACD, nasazen ACEI nebo sartan, který je jasně indikován u pacientů s diabetem (9% souboru), hypertenzí (48% souboru) nebo se selháním (0% souboru). U studiových pacientů byl tedy u většiny léčených v indikační skupině IIa dle Doporučených postupů ESC (tedy mělo by být zváženo). A přesto jej dostali všichni nemocní?

- **Závěr**

Autor prokázal schopnost samostatné vědecké práce. Konstatuji, že autor splnil dané cíle a doporučuji tuto disertační práci k obhajobě. Práce splňuje podmínky dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb. s udělením titulu Ph.D. na základě úspěšné obhajoby.

V Brně dne 7. 4. 2019

*Doc. MUDr. Milan Kozák, Ph.D.
Zást. přednosty IKK pro školství
Interní kardiologická klinika FN Brno
Masarykova Univerzita Brno*

OPONENTSKÝ POSUDEK DIZERTAČNÍ PRÁCE

Uchazeč:	MUDr. Kamil Novobilský
Školící pracoviště:	1. interní klinika - kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc
Studijní program:	Vnitřní nemoci
Forma studia:	Kombinovaná
Dizertační práce:	Ověření bezpečnosti časné dimise (do 72 hodin) nízké rizikových nemocných po akutním infarktu myokardu s elevacemi ST segmentu řešeném primární perkutánní koronární intervencí
Školitel:	doc. MUDr. Petr Heinc, Ph.D. 1. interní klinika - kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc
Oponent:	doc. MUDr. Martin Hutýra, Ph.D. 1. interní klinika - kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

TEXT POSUDKU

Dizertační práce čítá celkem 100 stran, 27 tabulek, 11 grafů a 2 schémata. Vlastní práce je rozčleněna na teoretickou část a výsledky vlastní práce. Teoretická část podává aktuální přehled o definici, klasifikaci, epidemiologii a prognóze infarktu myokardu. Dále jsou zmíněny terapeutické aspekty a doporučené postupy, které se věnují problematice řešené v dizertační práci. Vlastní práce je členěna na pilotní fázi a randomizovanou studii u pacientů s akutním infarktem myokardu s elevací ST segmentu (STEMI) v akutní fázi ke stratifikaci nízkorizikové skupiny, u které je bezpečná časná dimise do ambulantní péče.

I. Aktuálnost zvoleného tématu práce

Incidence infarktu myokardu je v České republice odhadována na 168/100 000 obyvatel, incidence STEMI pak asi 66/100 000 obyvatel. Ročně je možné v České republice očekávat s diagnózou infarktu myokardu asi 17 tisíc hospitalizací. U řady pacientů nastávají komplikace v rámci iniciální hospitalizace pro akutní infarkt myokardu.

Z tohoto hlediska jsou samotná diagnóza infarktu myokardu, doba hospitalizace a riziko následných komplikací závažnými socioekonomickými problémy. Práce přináší nové poznatky v rámci rizikové stratifikace, které mohou napomoci k optimalizaci péče v reálné klinické praxi. Proto lze považovat téma dizertační práce za vysoce aktuální.

II. Metodika zpracování

Užité pracovní metody včetně statistické analýzy výsledků byly vhodně zvoleny, jsou adekvátně rozčleněné i aplikované. Na zvolených metodách výzkumu se ukazuje velmi dobrá orientace nejen v problematice akutních koronárních syndromů, ale také ve všech potřebných aspektech analýzy klinických dat. Spis je po formální i vědecké stránce dobře zpracován, je provázen přehlednou dokumentací s grafy a tabulkami.

V obou částech své práce (pilotní i randomizovaná studie) využil autor relativně limitované, ale z hlediska hodnocení dat adekvátní soubory pacientů (25 pacientů v pilotní části a 151 pacientů v randomizované studii) a byly použity klinické end-pointy.

III. Výsledky dizertační práce

Práce přinesla nové důležité poznatky, které potvrzují možnost časného propuštění nízkorizikových pacientů se STEMI v klinické praxi. Nad rámec kritérií, které jsou opřeny o Zwolle skórovací systém, který je doporučený v Guidelines ESC ke stratifikaci rizikovosti

pacientů po STEMI a jejich časném propouštění, byla prokázána i bezpečnost časného propuštění pacientů starších 75 let. Tento postup, který byl ověřený v dizertační práci, je možné použít v rutinní praxi u většiny populace s akutním infarktem myokardu, samozřejmě za předpokladu adekvátní spolupráce ze strany pacienta a zajištění ambulantní péče.

IV. Splnění cíle dizertační práce

Hodnocená dizertační práce splnila stanovené cíle a dokresluje tímto odborné schopnosti autora.

IV. Přínos práce pro společenskou praxi a další rozvoj vědy

Významným pozitivem práce je, že ověřuje bezpečnost stratifikačních schémat, které jsou používány v rutinní klinické praxi. Výsledky dizertační práce byly publikovány v časopise s impakt faktorem.

V. Otázky

1. Jakou očekáváte perspektivu vývoje délky hospitalizace pacientů s akutním koronárním syndromem a bude možné v budoucnosti alespoň část pacientů léčit ambulantně?

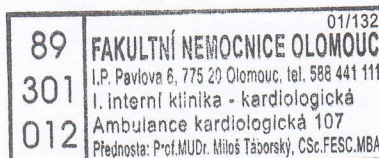
VI. Doporučení k obhajobě

Student prokázal výborné vědecko-výzkumné tvůrčí schopnosti a práce splňuje požadavky kladené na dizertaci v daném oboru. Na základě výše uvedeného doporučuji dizertační práci MUDr. Kamila Novobílského “ **Ověření bezpečnosti časně dimise (do 72 hodin) nízké rizikových nemocných po akutním infarktu myokardu s elevacemi ST segmentu řešeném primární perkutánní koronární intervencí**“ k obhajobě a po úspěšné obhajobě doporučuji udělení titulu Ph.D. ve smyslu § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

V Olomouci dne 20. 5. 2019

doc. MUDr. Martin Hutýra, Ph.D.

1. interní klinika - kardiologická, Lékařská fakulta
Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice
Olomouc



Posudek oponenta disertační práce

Univerzita Palackého v Olomouci

Lékařská fakulta

Doktorský studijní program Vnitřní nemoci

Uchazeč MUDr. Kamil Novobilský

Disertační práce Ověření bezpečnosti časné dimise (do 72 hodin) nízké rizikových nemocných po akutním infarktu myokardu s elevacemi ST úseku řešeném primární perkutánní koronární intervencí

Oponent doc. MUDr. Martin Fiala, Ph.D.

Pracoviště Odd. kardiologie, Centrum kardiiovaskulární péče, Brno
Interní kardiologická klinika, FN Brno a MU v Brně

Předložená disertační práce prezentuje výsledky samostatné práce MUDr. Kamila Novobilského a jeho spolupracovníků. Výsledky práce byly publikovány v časopisu s IF. Textová část je doplněna dvěma obrázky, jedenácti grafy a dvaceti sedmi tabulkami a sto devatenácti citacemi.

Teoretická část práce je napsána přehledně a je doplněna patnácti tabulkami.

Vlastní studie si kladla za cíl prokázat proveditelnost a bezpečnost časné dimise do 48-72 hodin po zahájení léčby úspěšnou primární perkutánní intervencí (PCI) akutního infarktu myokardu (IM) s elevacemi ST segmentu (STEMI) u selektované populace nízké rizikových pacientů. Práce se snažila prokázat, že strategie časné dimise je rovnocenná s dimisí za 3-5 dnů ve smyslu případných rizik v prvních 90 dnech od vzniku IM.

Nízké riziko po STEMI bylo definováno úspěšnou PCI (TIMI 3 průtok infarktovou tepnou) do 12 hodin od symptomů; věkem ≤ 75 let, ejekční frakcí levé komory (EFLK) $\geq 45\%$; onemocněním ≤ 2 tepen; absencí symptomů reziduální ischemie; hemodynamickou a rytmickou stabilitou; absencí komorbidit vyžadujících pokračování hospitalizace; absencí kontraindikace duální protidestickové léčby; spoluprací, adherencí k léčbě a sociálním zázemím pacienta.

V pilotní fázi tato kritéria splnilo 25 (14%) ze 179 konsekutivních pacientů se STEMI. Všichni pacienti byli ošetřeni radiálním přístupem a implantací stentu (lékového u 68% pacientů) předcházel tromboaspirace u 72% pacientů. Pravá věnčitá tepna byla postižená u

60% pacientů a totální uzávěr byl přítomen u 28% infarktových tepen, zatímco 48% pacientů vykazovalo již před PCI TIMI 3 průtok infarktovou tepnou. Průměrná EFLK byla 53%. Tito pacienti byli propuštěni průměrně po 62 hodinách a všichni dokončili 30 denní sledování bez úmrtí, re-IM, nestabilní angíny pectoris (AP), CMP, trombózy ve stentu, opakované revaskularizace nebo komplikace v místě vpichu.

Ve vlastní studii (10/2013-11/2016) byli všichni zařazení pacienti randomizováni v poměru 1:1 do skupiny s časnou dimisí (48-72 hodin) vs. standardní dimisí načasovanou podle rozhodnutí ošetřujícího lékaře, což bylo v souladu s tehdejší praxí obvykle za 4-5 dnů od přijetí. Primární kompozitní sledovaný cíl se skládal z úmrtí, re-IM, nestabilní AP, CMP, neplánované hospitalizace, opakované revaskularizace cílové tepny, respektive trombózy ve stentu.

Z 578 konsekutivních pacientů se STEMI léčených úspěšně primární PCI splnilo vstupní kritéria a bylo zařazeno do studie 151 (26%) pacientů - 76 pacientů k časné dimisi vs. 75 pacientů ke standardní dimisi. Obě skupiny se nelišily v demografických a klinických parametrech kromě BMI v neprospěch skupiny s časnou dimisí (29,9 vs. 27,3; $p=0,002$) a rozdíly byly i mezi infarktovými tepnami (postižení ACD u 40 vs. 48% pacientů, postižení RIA u 25 vs. 36% pacientů). V ostatních, zejména technických parametrech - v radiálním přístupu (99 vs. 100%), v aplikaci lékového stentu 84 vs. 93%, v iniciálním TIMI 0 průtoku (54 vs. 49%) nebo naopak TIMI 3 průtok (29 vs. 27%), v provedení aspirační trombektomie (46 vs. 47%), vstupní EFLK (56 vs. 55%), respektive v času od vzniku symptomů do dosažení rekanalizace (238 vs. 226 hodin) - se skupiny nelišily.

Doba hospitalizace byla signifikantně kratší ve skupině s časnou dimisí ($60,8 \pm 8,5$ [43-72] vs. $92,1 \pm 12,1$ [74-132] hodin). Nebyly signifikantní rozdíly v relevantní medikaci při dimisi. Primární kompozitní cíl se vyskytl v tříměsíčním sledování (dosaženém u všech pacientů) u 6 (6,6%) vs. 6 (8%) pacientů ($p = 0,76$). Opětovná revaskularizace cílové tepny byla nutná u 1 (1,3%) vs. 3 (4,0%) pacientů. Ve skupině se standardní dimisí vznikla u 2 pacientů trombóza ve stentu po 19 resp. 88 dnech s re-IM a nutností opakované primární PCI. Ve skupině s časnou dimisí vznikla jedna symptomatická okluze radiální tepny.

Práce prokázala, že časná dimise po úspěšné primární PCI je u nízké rizikových pacientů se STEMI bezpečná a že v následujících 90 dnech nepřináší pro tyto pacienty zvýšené riziko. Hodnota této práce spočívá v tom, že byla provedena v době, kdy informace v této oblasti byly omezené, a jako taková přispěla k současně doporučované praxi časné dimise u těchto pacientů. Autoři v souladu s doporučeními zdůrazňují časnou ambulantní kontrolu, což také bylo součástí metodiky prezentované práce.

Po formální stránce je práce přehledná a srozumitelná. Autor prokázal orientaci v problematice a také to, že zvládá metody výzkumné práce. Téma je aktuální, metody zpracování byly zvoleny adekvátně. Výsledky práce přispívají k dalšímu zefektivnění léčby akutního infarktu myokardu.

K práci mám následující připomínky a dotazy:

1. Při vstupní koronarografii mělo již 29, resp. 27% % pacientů obnovený TIMI 3 průtok infarktovou tepnou. Měl tento fakt vliv na klinické výsledky, resp. byla provedena subanalýza podskupin ve vztahu ke vstupnímu průtoku infarktovou tepnou?
2. Co bylo příčinou nestabilní AP, která si vyžádala opakovanou revaskularizaci u jednoho pacienta ve skupině se standardní dimisí, respektive co bylo příčinou re-IM či nestabilní AP u dvou pacientů ve skupině s časnou dimisí? Který z těchto dvou pacientů si vyžádal opakovanou revaskularizaci a který ne a proč? Byly tyto opakované revaskularizace řešeny re-PCI?

Předložená disertační práce MUDr. Kamila Novobilského „Ověření bezpečnosti časné dimise (do 72 hodin) nízké rizikových nemocných po akutním infarktu myokardu s elevacemi ST úseku řešeném primární perkutánní koronární intervencí“ splnila sledovaný cíl i požadavky standardně kladené na disertační práci v oboru „Vnitřní nemoci.“

Její obhajobu a udělení akademického titulu Ph.D. podle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb. proto doporučuji.

23. 5. 2019

doc. MUDr. Martin Fiala, Ph.D.

