

OPONENTSKÝ POSUDEK

doktorské dizertační práce MUDr. Víta Glogera

„HODNOCENÍ VÝSKYTU KLINICKY VÝZNAMNÝCH ARYTMIÍ U PACIENTŮ PO INFARKTU MYOKARDU S EJEKČNÍ FRAKČÍ LEVÉ KOMORY 36-50 %“

Předložená dizertační práce má 89 stran, je členěna obvyklým způsobem a je dokumentována 17 tabulkami a 11 obrázky.

V prvních kapitolách nás autor uvádí do problematiky ischemické choroby srdeční a poruch srdečního rytmu. Nejprve je probrán historický vývoj přístupu k poruchám srdečního rytmu, dále se autor věnuje epidemiologii ischemické choroby srdeční a akutního infarktu myokardu a základním pravidlům péče o tyto nemocné. Následně jsou probrány arytmie, související s proběhlým akutním infarktem myokardu a poté možnosti diagnostiky a léčby arytmií po infarktu. Poslední část úvodu je potom věnována problematice klasifikace nemocných se srdečním selháním podle ejekční frakce levé komory.

V další kapitole jsou uvedeny hypotézy a cíle práce. Následuje popis metodiky a poté vlastní výsledky z prospektivní klinické studie, zaměřené na detekci arytmií u nemocných po infarktu s ejekční frakcí (EF) levé komory 36-50%. Byly srovnávány dvě skupiny nemocných, první měla implantovaný smyčkový EKG záznamník, druhá skupina byla sledována standardním způsobem s 24-hodinovou monitorací EKG každých 6 měsíců. Výsledky studie ukazují statisticky významně vyšší záchyt klinicky významných arytmií ve skupině s implantovaným smyčkovým záznamníkem, čímž se potvrdila hypotéza práce. Následuje podrobná diskuze k pozorovaným výsledkům a možnostem jejich uplatnění v klinické praxi – autor na základě literární evidence a vlastních výsledků navrhuje algoritmus rizikové stratifikace a diagnosticko-léčebného postupu u nemocných po infarktu s lehkou až střední systolickou dysfunkcí levé komory s cílem vyhledat a vhodně léčit pacienty s rizikem náhlé smrti či systémové embolizace.

Následuje shrnutí závěrů práce a seznam použité literatury.

K předložené dizertační práci nemám žádné zásadní připomínky, je přehledně zpracovaná a dostatečně dokumentovaná tabulkami a grafy. Navíc bych rád pochválil velmi pěknou a výrazně nadstandardní jazykovou stránku práce, která byla napsaná s osobitou slohovou úpravou a jemným citem pro český jazyk.

K práci mám tyto otázky:

1. Lišili se nemocní, u nichž došlo k zaznamenání arytmie, od zbytku souboru v nějakých anamnestických, klinických nebo EKG charakteristikách?
2. Jak velký záchyt fibrilace síní bychom s pomocí implantovaného smyčkového záznamníku mohli očekávat u nemocných s EF levé komory < 35%?

Hodnocení

Dizertační práce MUDr. Víta Glogera se zabývá aktuální problematikou záchytu klinicky významných arytmii a rizikové stratifikace nemocných po akutním infarktu myokardu. Práce přináší prioritní výsledky, autor se dobře orientuje ve složité problematice a prokázal schopnost samostatné vědecké práce. Doporučuji proto, aby dizertační práce byla předložena k obhajobě a stala se tak podkladem pro udělení titulu Ph.D.

V Praze, 14.6.2021



Prof. MUDr. Petr Ošťádal, Ph.D.

Posudek oponenta disertační práce

Disertant:

MUDr. Vít Gloger

Název práce: Hodnocení výskytu klinicky významných arytmií u pacientů po infarktu myokardu s ejekční frakcí levé komory 36-50%

Pracoviště:

Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Doktorský studijní program:

Vnitřní nemoci

Oponent:

Doc. MUDr. Miroslav Novák, CSc.

Pracoviště:

I. interní kardiologická klinika, Pekařská 664/53, 656 91 Brno

1) Kvalita disertační práce

Po formální stránce má disertační práce MUDr. Glogera 89 stránek, včetně obsahu, seznamu zkratk, anotace v českém a anglickém jazyce, seznamu publikací a přednášek autora. Literatura má 125 citací – je citována většina významných prací metodických, příslušných guidelines a významných studií a v dané problematice. Nakonec je uveden seznam obrázků a tabulek.

Práce autora v impaktovaných časopisech jako spoluautor: 4x, v recenzovaných časopisech jako první autor 3x. Autor opakovaně prezentoval přednášky s touto problematikou na odborných kongresech, sympoziích a seminářích v České republice (přednášky – 8x, poster 1x).

Text disertační práce je členěn logicky a má přehlednou strukturu. Rozsáhlý úvod do problematiky (35 stran) nás seznámí podrobně s problematikou poruch srdečního rytmu, ischemické choroby srdeční a akutního koronárního syndromu, péčí o pacienty po infarktu myokardu, poruchami srdečního rytmu v souvislosti s infarktem a možnostmi monitorace a diagnostiky arytmií po infarktu myokardu.

Na dalších 22 stranách je vlastní výzkumná práce doktoranda – formulace hypotézy a cíle, metodika, výsledky, diskuse a závěry. V diskusi se autor věnuje potenciálnímu přínosu výsledků své práce pro klinickou praxi.

Po obsahové stránce je disertační práce na vysoké úrovni.

2) Aktuálnost zvoleného tématu

I přes neustálé pokroky v diagnostice a léčbě srdečních arytmií po infarktu myokardu zůstává mnoho nezodpovězených otázek.

Jak správně autor disertační práce poukazuje, pacientů s ejekční frakcí levé komory srdeční mezi 36-50% je více než s EF pod 35% a u těchto pacientů je žádoucí vytvořit algoritmus včasné diagnostiky arytmií s navazující úpravou farmakologické i nefarmakologické terapie s cílem snížení rehospitalizací, komplikací a úmrtí – tj. personalizované zhodnocení rizik.

Téma disertační práce je aktuální a přináší nové důležité poznatky.

3) Naplnění cílů disertační práce

Základním cílem této práce bylo na základě vlastních zkušeností a jejich porovnání s literárními údaji sledování výskytu klinicky významných arytmií ve skupině pacientů po infarktu myokardu s ejekční frakcí levé komory 36-50%.

Těmito cíli bylo: a) primárním cílem byla diagnostika významné arytmie, kde její záchyt vedl k úpravě farmakologické léčby nebo k nefarmakologické léčbě (indikaci k zavedení kardiostimulátoru, implantabilního kardioverteru-defibrilátoru nebo provedení radiofrekvenční ablace).

b) sekundárním cílem bylo sledování rehospitalizací pro srdeční selhání, výskytu akutního infarktu myokardu, cévní mozkové příhody a úmrtí z kardiovaskulárních příčin a úmrtí z jakékoliv příčiny.

Do studie bylo zařazeno 41 pacientů (v 1. skupině s implantabilním smyčkovým záznamníkem 15 pacientů, ve skupině se standardními kardiologickými kontrolami s prováděním 24-hodinového EKG po 6 měsících 26 pacientů. Doba sledování byla průměrně 24 měsíců. Statistické metody byly zvoleny správně.

Všechny cíle této práce byly naplněny. Limitací je velikost souboru a nabírání dat zvláště pro každou skupinu ve dvou různých kardiocentrech (prospektivní, nerandomizovaná a nezaslepená studie).

4) Přínos výsledků disertační práce pro obor a pro klinickou praxi

Tato práce přinesla nové poznatky v pohledu na pacienty se středně sníženou ejekční frakcí levé komory - navrhuje vícedenní monitoraci EKG (nebo implantabilní nahravač) a provedení magnetické rezonance srdce k určení velikosti jizvy.

Poukázala na význam hodnocení věku a komorbidit každého pacienta: zejména diabetu, obezity, chronického onemocnění ledvin, hypertenze, chronické obstrukční plicní nemoci a obstrukční spánkové apnoe.

Poznámky k disertační práci a otázky pro disertanta

Práce je dobře zpracovaná jak po didaktické, tak po vědecké stránce a nemám k ní závažnější připomínky.

Str.15: Doporučovaný denní příjem cholesterolu není 300 g, ale 300 mg. Z hlediska složení má nejpriznivější profil olivový a řepkový olej (uveden jen řepkový, olivový v dalším textu uveden ve středomořské dietě)

Pravopisné chyby (místy četné: stránky 22 a 68) nevedou k nepochopení textu.

Místo smrti se obvykle používá termín úmrtí. V anotaci v anglickém jazyce místo all-cause death bych použil: all-cause mortality.

Otázky pro disertanta

1. Zvažuje autor organizaci multicentrické studie s pacienty s ischemickou chorobou srdeční se středním snížením ejekční frakce levé komory (36-50%) na pracovištích v České republice?
2. Kterou z metod dlouhodobé monitorace EKG autor sám preferuje?

Závěr:

Disertační práci **MUDr. Víta Glogera** hodnotím jako práci s aktuálním tématem, vhodně zvolenými cíli, odpovídající metodikou, kvalitním zpracováním výsledků, které obohatily studovanou problematiku, s potenciálem přenosu některých poznatků do klinické praxe. Práci považuji za mírně nadprůměrnou. Autor splnil publikační i přednáškovou činnost pro obhajobu disertační práce.

Autor prokázal, že má předpoklady k samostatné vědecké práci, a proto doporučuji po úspěšné obhajobě udělení titulu **Ph.D. podle § 47 odst. 4 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.**

Doc. MUDr. Miroslav Novák, CSc.
1. interní-kardioangiologická klinika
LF MU a FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53
656 91 Brno

V Brně, 17. května 2021

Oponentský posudok na dizertačnú prácu pána MUDr. Víta Glogera
„Hodnocení výskytu klinicky významných arytmií u pacientů po infarktu myokardu
s ejekční frakcí levé komory 36-50%“

Posudok podáva: prof. MUDr. Robert Hatala, CSc., FESC, FACC

prednosta Kliniky kardiologie a angiologie, Národní ústav srdečných a cévních chorob a.s.
a Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave

Predkladaná dizertačná práca je zacielená na kardiologicky aktuálnu tému optimálneho arytmiologického manažmentu pacientov po prekonaní infarktu myokardu (IM), ktorí nemajú závažnú dysfunkciu LK. Títo pacienti tvoria pri súčasnej vysokej úrovni akútneho manažmentu IM v ČR podstatnú časť populácie s prekonaným IM. Doktorand si vytýčil za cieľ porovnať 2 stratégie pre detekciu klinicky relevantných arytmií u chorých počas 2 ročného sledovania po prekonaní IM:

- „Konvenčné“ kardiologické sledovanie s opakovaným 24-hodinovým ekg monitorovaním
- Sledovanie pacienta na báze implantácie slučkového ekg záznamníka s kontinuálnym monitorovaním srdcového rytmu s telemetrickými kontrolami

Predkladaná práca je napísaná na 60 stranách textu a je štruktúrovaná do piatich kapitol. V prvej 37-stranovej kapitole (trochu nezvykle nazvanej „Úvod“) doktorand podáva prehľad o súčasnom stave manažmentu po prekonaní akútneho IM. Súčasťou tejto kapitoly sú aktuálne epidemiologické údaje o mortalite a morbidite kardiovaskulárnych ochorení v ČR a ich dynamiky v ostatných dvoch desaťročiach. Charakteristika poinfarktového manažmentu je koncipovaná pomerne široko a zahrňuje najdôležitejšie sekundárne preventívne opatrenia, vrátane kardiometabolického manažmentu a úpravy životného štýlu.

Druhú časť prvej kapitoly tvorí popis súčasného prístupu k manažmentu srdcových arytmií v kontexte akútneho, subakútneho i chronického štádia IM. Táto časť zahrňuje aj prehľad základných diagnostických metód používaných pri detekcii arytmií (hospitalizačné monitorovanie, ambulantné EKG monitorovanie, implantovateľné slučkové záznamníky, elektroimpulzogenerátory, diaľkové monitorovanie a zariadenia vybavené senzormi pre monitorovanie vybraných kardiovaskulárnych parametrov – inteligentné hodinky a iné).

Popis vlastného výskumu je napísaný na 20 stranách (mimo zoznamu literatúry, ktorá pozostáva zo 125 citácií).

Vedeckou podstatou doktorandskej práce je zhodnotenie prínosu kontinuálneho EKG monitorovania implantovateľným slučkovým ekg záznamníkom (ISZ) vybaveným funkciou diaľkového monitorovania v prvých 2 rokoch po prekonaní IM. Ide o veľmi aktuálny spôsob personalizovanej ekg stratifikácie rizika klinicky relevantných arytmií, ktoré si vyžadujú primeranú terapeutickú intervenciu. Tento prístup sa porovnáva s konvenčným spôsobom manažmentu takéhoto pacienta s využitím opakovaného 24-hodinového ekg Holterovho

monitorovania. Tieto dva rozličné prístupy boli realizované na oboch pracoviskách (Olomouc a Zlín), čo je možné hodnotiť ako zmysluplnú náhradu randomizácie v tomto klinickom sledovaní. Uvedené dve skupiny majú relatívne malú početnosť - 15 pacientov s implantovateľným slučkovým záznamníkom (ISZ) a 26 pacientov so štandardným sledovaním. Primárne cieľové kritérium je definované ako výskyt klinicky významných arytmií v skupine pacientov po akútnom IM s ejekčnou frakciou LK 36-50%. Arytmia bola hodnotená ako klinicky významná, ak si jej záchyt vyžiadal zmenu terapie (napríklad výskyt fibrilácie predsiení si vyžiadala iniciáciu antikoagulačnej liečby). Autorove zistenia naznačujú, že implantácia ISZ pri

Sekundárny cieľ bol tvorený zloženým kritériom pozostávajúcim z výskytu rehospitalizácie pre srdcové zlyhávanie, recidívy IM, CMP, kardiovaskulárneho a celkového úmrtia.

Práca je napísaná a prezentovaná so zmyslom pre systematickú prácu, má veľmi dobrú formálnu úpravu s malým množstvom preklepov v texte. Väčšina citácií je primerane aktuálna, t. j. nie staršia ako 10 rokov. Autor však nepoužíva jednotný formát uvádzania citácií (napr. nekonštantné uvádzanie dátumu vydania printovej verzie článku).

K práci mám nasledovné pripomienky:

Úvod – teoretická časť

- Autor na s. 22 a 23 konštatuje, že „*pacienti, kteří měli v úvodu akutního IM komorovou tachykardiou nebo fibrilaci komor, mají vyšší šestiměsíční nebo roční mortalitu. Prognosticky nepříznivý význam má KT nebo FK už i v prvních 48 hodinách od vzniku ischemie,...*“. Tento názor však predstavuje simplifikáciu existujúcej medicíny dôkazov, čo zdôrazňuje o.i. aj dokument, na ktorý sa autor odvoláva (Goreněk et al., 2015). V prípade, že by takýto dôkaz skutočne existoval, bezpochyby by už pacienti s KT/FK v akútnej fáze IM boli súčasťou odporúčania pre implantáciu ICD.
- V teoretickej časti autor nespomína významnú sériu publikácií zo štúdie CARISMA, pri ktorej boli post-IM pacienti monitorovaní pomocou ISZ. Pacienti z tejto štúdie mali síce zníženú funkciu LK (<35%) a teda nie sú priamo porovnateľní s kohortou doktoranda, ide však o zistenia veľmi relevantné pre tému dizertačnej práce pretože išlo o prvé použitie ISZ v post-IM populácii a výsledky si zasluhujú komentár. Ide o súbor viac ako 10 publikácií, napr. Bloch Thomsen PE, Jons C, Raatikainen MJ, et al., *Long-term recording of cardiac arrhythmias with an implantable cardiac monitor in patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction: the Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction (CARISMA) study. Circulation. 2010; 122(13): 1258-64. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.902148.*

Originálny výskum

Vlastný výskum doktoranda potvrdzuje hypotézu, že použitie ISZ prináša presnejšiu diagnostickú informáciu o výskyte klinicky relevantných arytmií než konvenčne opakované 24-hodinové ekg monitorovanie. Limitáciou tohto zistenia je skutočnosť, že pacienti v skupine s implantovaným ISZ mali nepriaznivejší morbiditný profil (najmä prekonanie CMP – tab.13). V kombinácii s diaľkovým monitorovaním má potenciál prispieť k personalizovanej rizikovej stratifikácii pacienta po prekonaní IM. V práci, ktorá vychádza z analýzy relatívne malého patientskeho kolektívu, by som však očakával, že autor bude prezentovať čo najpresnejšiu klinickú charakteristiku týchto pacientov (spolu 41 pacientov). V tabuľke č.13 však chýbajú prognosticky dôležité informácie o pacientoch, ktorí prekonali IM. Ide predovšetkým o nasledovné klinické parametre:

- typ prekonaného IM podľa súčasne platnej ESC klasifikácie (STEMI vs NSTEMI, typ 1 vs typ 2, ...);
- rozsah koronárneho postihnutia (jedno-, dvoj-, trojcievne);
- výskyt srdcového zlyhávania typu HFmrEF.
- Pri danej veľkosti sledovanej kohorty pacientov by bolo vhodné detailnejšie charakterizovať úpravu liečby po zistení prítomnosti arytmiie. Ide najmä o informáciu ako bola upravená antitrombotická liečba po detekcii fibrilácie predsiení.

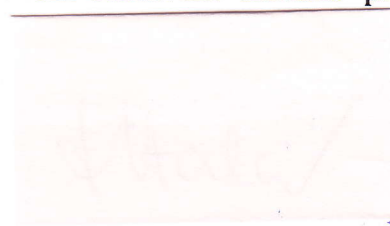
Veľmi by som privítal, ak by uvedené údaje doktorand prezentoval pri obhajobe svojej práce.

V práci prezentované zistenia naplňajú postulovaný primárny cieľ, pri sekundárnom celi sú samozrejme zistenia viac limitované relatívne nízkym počtom pacientov.

V záverečnom zhrnutí práce doktorand prezentuje klinicky zmysluplný návrh stratégie pre manažment arytmiického rizika u chorých so stredne zníženou funkciou ľavej komory v období 6-12 týždňov po akútnom IM. Ide o oblasť, kde naďalej pretrváva medzera v dôkazoch a autorova práca sa pokúša o jej preklopenie. Dokumentuje s tým svoju veľmi dobrú klinickú i vedeckú orientáciu v danej problematike, čo považujem za dôležitý cieľ úspešného završenia doktorského štúdia v odbore vnútorné lekárstvo.

ZÁVER:

Predkladaná dizertačná práca p. MUDr. Víta Glognera je dizertabilná a odporúčam ju k obhajobe, pri ktorej však očakávam jej vecné doplnenie v zmysle vyššie uvedených pripomienok, ktoré sú súčasne aj mojimi otázkami na doktoranda. V prípade úspešnej obhajoby práce budú splnené potrebné zákonom stanovené kritériá pre udelenie akademického titulu Ph.D.



prof. MUDr. Robert Hatala, CSc.