

## OPONENTSKÝ POSUDEK

Dizertační práce MUDr. Hany Ševčíkové obsahuje 110 stran textu + přílohy, které dokladují publikované práce související s tématem této práce.

Práce je nazvána „**Rezistence na antiagregační léčbu v terapii onemocnění kardiovaskulárního systému**“. Právě tento název je asi jediným negativem celé dizertace, protože podstatou výzkumu jsou nositelé koronární nemoci. Navíc značný podíl postihuje akutní formy této nemoci.

Téma práce je velmi aktuální, protože trombotická část patofyziologie aterotrombotických dějů je v patogenezi koronární nemoci zásadní a nejvíce je diskutována především u akutních koronárních syndromů: zde hlavně po intervenci a implantaci nejrůznějších druhů stentů. Další osud nemocných, u nichž je vyřešena otázka koronární perfuze a kde nedošlo k dysfunkci levé komory srdeční, závisí primárně – tj. dříve než dostoupí aterogeneze opět do významného stupně – čistě na prokoagulačních a na protrombotických dějích.

Prvních 50 stran práce je věnováno seznámení s problematikou koronární nemoci, přehledu dostupných antitrombotik a čtenář se dozvídá, co je myšleno tzv. rezistencí ve vztahu k aplikaci kyseliny acetylsalicylové (ASA). Dále následuje úvod do metodiky laboratorních testů zaměřených na detekci nedostatečně potlačené destičkové aktivity. Autorka správně uvádí, že v současné době neexistuje ideální laboratorní metoda a proč byla zvolena použitá metoda optické agregometrie.

Rozsah souboru je dostatečně velký a prezentované výsledky jsou jednoznačně a graficky adekvátně uvedené, zejména s ohledem na vybrané podskupiny nemocných ve smyslu zastoupení dalších komorbidit a doplňkové léčby. Podle nálezů autorky práce se zdá, že míra suprese destičkových funkcí, zejména zohledníme-li ještě druhý odběr na stejnou metodu stanovení je laboratorně dostatečná u většiny nemocných; nicméně až 17% nositelů koronární nemoci je laboratorně v nepříznivé poloze. Práce jasně zmapovala situaci na českém pracovišti: již jen toto zjištění lze považovat za splnění cíle bez ohledu na další subkategorie rozborů, u nichž autorka vlivem kombinace dalších vlivů přesnější výstup nenalezla.

Na druhou stranu dopředu neznáme, kdo z nositelů zvýšené zbytkové aktivity destiček bude mít klinické dopady. To je pochopitelně dáno kolizí s ještě dále zastoupenými ději. Vědecké aspekty uváděné v práci lze považovat za správné, určitý problém by mohl nastat při aplikaci v klinické praxi: je otázkou, zda se má tento test (tj. optická agregometrie) provádět rutinně a paušálně každému nemocnému s prokázanou koronární nemocí (tedy alespoň u akutních forem) a teprve dle výsledků měnit medikaci nebo zda přijmout současné dogma duální antiagregace se všemi výhradami. Jinak rozbor problematiky v diskuzi a uvedených limitacích práce je adekvátní a dokládá, že znalosti autorky jsou bohaté.

Publikační aktivita autorky splňuje požadavky kladené na aplikanta doktorského studia.

Závěrem bych chtěl shrnout, že se jedná o nelehké téma. Pochopitelně každý klinický pracovník by rád znal praktický výstup z této práce, který by mohl začlenit do denní praxe. Autorka však v této ucelené podobě přinesla vysvětlení, proč tohoto nelze jedním testem dosáhnout.

**Podle mého mínění předložená dizertační práce splnila cíle, prokázala, že autorka je schopna samostatné vědecké práce a na základě tohoto zjištění doporučuji další řízení směřující k udělení titulu PhD.**

K práci mám tyto dotazy:

- (1) Měl by být podle sdružených dílčích nálezů této práce paušálně testován na residuální destičkovou aktivitu každý nositel akutních forem koronární nemoci, pokud má současně hyperlipidémii nebo je hyperlipidémie pouze jedním z atributů tzv. aspirinové rezistence trombocytů ?
- (2) Jaké složení kombinované protideštičkové léčby by pak ve světle výsledků této práce autorka navrhovala u nemocných s odhadnutým vyšším rizikem protrombotických dějů z kategorie akutních koronárních syndromů a kategorie po intervenci koronárního řečiště ?
- (3) Jak by autorka spatřovala úlohu přidané trombelastografie k metodě optické agregometrie u á priori rizikových adeptů (tj. s již překonanou trombózou např. po intervenci, nebo u zde nalezené podskupiny s hyperlipidemií) ?
- (4) V práci je zmíněna možná aplikace vyšších dávek ASA. Existují práce, které poukazují na to, že dávky ASA > 1,0 g mohou snižovat aktivaci t-PA. Nemůže zde tedy nastat kolize, při které příznivě ovlivníme destičkový kompartment a naopak nepříznivě rovnováhu spontánní koagulace/antikoagulace ?