

Posudek na Dizertační práci

MUDr Tomáš Adámek

Aspirin v sekundární prevenci ischemické cévní mozkové příhody.

Prostudoval jsem předloženou dizertační práci MUDr Tomáše Adámka, vypracovanou na Geriatrické klinice 1. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Školitelem PhD přípravy postgraduálního studenta byl Prof. MUDr Štefan Alušík, CSc.

Práce má, včetně českého a anglického souhrnu, 109 stran formátu A4, tištěných po jedné na listu, svázaných v tvrdých deskách. Úvodní kapitola s literárním přehledem dosavadních znalostí o Aspirinu, jeho antiagregačních vlastnostech a rezistenci na jeho účinek naplňuje 40 stran. V dalších čtyřech kapitolách se uvádějí Cíle práce, Metodika na 5 stranách, Charakteristika souboru a Výsledky na 8 stranách. Diskuze a Závěr pokrývají celkem 14 stran a na 1 straně je připojen seznam použitých zkratk. Následuje 158 literárních citací na 20 stranách a Publikační činnost autora na 4 stranách.

Přímo v textu je uloženo 23 tabulek, 2 obrázky a 2 grafy.

Dizertační práce je pojata jako originální spis, nejsou přiloženy původní publikované studie.

Účast spolupracovníků spočívá v laboratorním zpracování výsledků teamem Doc MUDr Z. Palúcha, PhD, MBA a jeho laborantů a ve statistickém zpracování výsledků RNDr Věrou Lánskou z IKEM.

Obsahem studie

je prověření účinnosti antiagregační terapie Aspirinem u souboru pacientů po cévní mozkové příhodě. Jedná se o osoby, které užívají kyselinu acetylsalicylovou chronicky. Jako ukazatel úspěšnosti antiagregační terapie zde byla zvolena sérová koncentrace 11-dehydro-tromboxanu B2.

Vyšetřeno bylo 106 osob po ischemickém iktu, prodělaném před více než půl rokem. Pro zajištění konstantního odstupu od poslední dávky ASA se krev odebírala ráno, za 2 hodiny po požití poslední dávky 100 mg Aspirinu. Po jednohodinové inkubaci vzorků a jejich centrifugaci byla v laboratoři stanovena hladina 11-dehydro-tromboxanu. Aby se prověřilo, zda pacient tabletu Aspirinu skutečně polkl, měřila se hladina ASA kapalinovým chromatografem.

Po stránce demografické byla kohorta vyšetřených osob celkem homogenní – s průměrným věkem $66,5 \pm 9,3$, BMI $27,7 \pm 4,9$ a s vyrovnaným počtem mužů a žen.

Ve výsledcích se projevila účinná suprese trombocytární agregace u 71,7% nemocných – s hladinou 11-dTxB2 průměrně $69,9 \pm 59,6$ pg/ml, zatímco 28,3% mělo supresi tromboxanu „neúčinnou“. Tato druhá skupina měla průměrnou koncentraci 508 ± 445 pg/ml. Takto je ovšem označována v jiné části textu suprese 60%, takže pojem neúčinnosti vyžaduje definici. Například hladina u žen podle tabulky 18 by je řadila všechny pod úroveň 60% suprese.

Dalším krokem studie bylo vyhledání korelace mezi neúčinnou supresí 11-dTxB2 a klinickými a laboratorními parametry těchto osob. Analýza prokázala, že neúčinnost je signifikantně častější u osob s vyšším BMI (29,4 vs 27) s vyšší hladinou kyseliny močové (375 vs $335 \mu\text{mol/l}$), vyšším celkovým cholesterolem ($5,3$ vs $4,9$ mmol/l) a vyšším LDL ($3,2$ vs $2,8$ mmol/l).

Ze 30 nemocných s nedostatečnou supresí agregace byla u 9 vyzkoušena aplikace ASA zvýšená ze 100 mg na 300 mg. U 4 z nich se podařilo tímto zvýšením potlačit hladinu 11-dTxB2 pod žádoucích 200 pg/ml.

Ověření užitého Aspirinu hladinou kyseliny acetylsalicylové je zmíněno pouze u 9 osob. U dalších 97 chybí, takže tato verifikace není v textu dokončena. Proověřených 9 osob působí dojmem, že byly vybrány z toho důvodu, že nepotlačily 11-dTxB2 pod hladinu 480 pg/ml a jevíly se tedy jako osoby, potlačující hladinu 11-dTxB2 pouze ze 40% či méně.

Hodnocení:

Autor poskytl hodnotný rozbor literatury o kyselině acetylsalicylové a jejím užití v antiagregační terapii. Také přehled laboratorních metod pro stanovení potlačení agregace trombocytů je cenný. Z práce je zřejmé, že autor má i kvalitní vědomosti o podstatě ischemických iktů a klinických škálách jejich závažnosti. Téma antiagregační prevence ischemických cévních příhod není v dnešní době příliš originální, protože se probírá již více než 40 let. Přesto, laboratorní měřitelnost antiagregačního efektu skýtá i dnes mnoho záhad, které řešení zasluhují.

Předmětem dizertace je jednoduchá studie souboru 106 osob, vyšetřených jednou laboratorní metodou. Jako doplňky jsou zde použity rozbor vyšetřovaného souboru po stránce demografické a po stránce rizikových faktorů cerebrovaskulárního postižení. Další složkou je ověření hladiny kyseliny salicylové po požití tablety Aspirinu (pouze u několika osob?) a sledování účinnosti ASA po zvýšení medikace ze 100 na 300 mg (u 9 osob).

Na straně 56 je v rámci „Ověření compliance“ uvedena věta, že „...nicméně compliance byla ve všech případech ověřena hladinou kyseliny acetylsalicylové v plasmě a stupněm suprese 11-dTxB2, kdy suprese vyšší, jak 60% je v současné době rovněž považována za potvrzení užívání aspirinu.“ Takováto myšlenka je zásadně nepřipustná! Sledovaného prvku – hladiny 11-dTxB2, jako indikátoru účinnosti ASA u toho kterého pacienta – nelze použít současně jako testu na fakt spolknuté tablety (nazývaného zde „compliance“). V otázkách autorovi se k tomuto prvku vracím.

Autor se správně staví k pojmu „Aspirinové rezistence“, „klinické aspirinové rezistence“ i „selhání léčby kyselinou acetylsalicylovou“. Všechny tyto oblíbené pojmy figurují v literatuře jako naprosto nevýstižné a nezodpovědné. Zaslouhují proto objasnění, které autor správně uvádí: I kdyby byla efektivita kyseliny acetylsalicylové dokonalá, neznamená to, že užívající osoba nemůže dostat iktus z dalších 50 příčin, které jsou imanentně ve hře o kvalitní perfuzi mozkové tkáně.

K plnému ocenění analyzovaných hodnot by bylo zapotřebí uvést hladiny tromboxanu u srovnatelné skupiny osob (když už nebylo možné vyšetřit nativní hodnoty u stejných probandů). Tyto limitace autor v Diskusi přiznává.

Otázky, významné pro závěry hodnocení.

1/ Proč není test spolknuté tablety ASA uveden na straně 71 u všech pacientů, ale pouze u 9, kteří neměli dost potlačenou hladinu 11-dTxB2? Má to potvrdit nešťastný metodický omyl z námítky, kterou jsem uvedl v hodnocení?

2/ Čtenář se nedoví, jaká je variační šíře 11-dTxB2 u zdravých osob. Může usuzovat z „dolní hranice normy“, která je na straně 73 uvedena 200 pg/ml. Následuje však údaj, že nižší hodnoty „odpovídají více jak 95% supresi jeho tvorby“ a „za 60% supresi se považuje hladina pod 480 pg/ml. Jaký je tedy vztah dolní hranice normy na 200 pg a ze 60% potlačenou hladinou na 480%? Jaká je horní hranice normy? Představa o rozptylu hodnot, přirozených u zdravých osob, by velmi přispěla k ocenění spolehlivosti této studie. Jak může být těsně pod hranicí normy již hned suprese z 95% a suprese 60% dokonce vysoko nad ní?

3/ Jak autor vysvětlí tvrzení „...další příčinou sníženého účinku ASA jsou NSAID.“ na straně 39 ve světle zkušeností, že právě kombinace ASA a NSAID je nebezpečná pro zvýšenou hemoragickou diatézu?

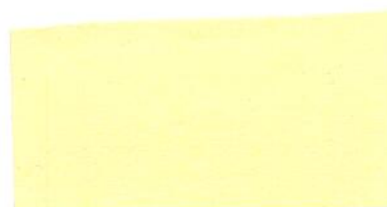
4/ Nachází se mezi antiagregační intenzitou podané dávky ASA, tj. neúčasti trombocytů na tvorbě koagulační zátky, a produkcí tromboxanu přímá úměra?

5/ V charakteristice souboru na str. 58 je uveden TK průměrně 137,6/78,6. Z tabulky na následující straně vyplývá, že 75,5% sledovaných osob mělo hypertenzi. Z čeho tato jejich klasifikace vyplynula? Podobné hodnoty se opakují v tabulce 19 na straně 65.

6/ V Závěrech je druhá věta nesrozumitelná: „Compliance aspirinu, která je nejčastější příčinou jeho neúčinnosti, byla ověřena dvěma laboratorními metodami“. Jsou v této větě dvě chyby nebo jedna?

Závěr: Své doporučení k přijetí této práce jako podkladu pro udělení titulu PhD podle paragrafu 111/98 Sb., § 47, musím podmínit autorovým zdarem v zodpovězení výše uvedených otázek při obhajobě a dále předložením publikovaných prací v IF periodících.

7.9. 2015



Prof. MUDr Pavel Kalvach, CSc
Neurologická klinika 3.LF, FNKV,
Praha 10, Ruská 87