

Oponentský posudok

habilitačnej práce

Osobitosti diagnostiky a manažmentu dyslipidemií a ich aterosklerotických komplikácií

autor: MUDr. Štefan Tóth, PhD.

odbor habilitačného konania: Vnútorné choroby

Formálna časť

Predložená habilitačná práca sa zaoberá veľmi aktuálnou a spoločensky závažnou problematikou. Práca je komponovaná z 11 monotematických vedeckých prác publikovaných prevažne v zahraničných i domácich časopisoch, ktoré sú zamerané na diagnostiku a manažment dyslipidemií a jej aterosklerotických komplikácií vo forme subklinickej až manifestnej aterosklerózy. Z toho v 6 prácach je MUDr. Štefan Tóth, PhD. prvým autorom. Monotematické práce sú rozdelené do troch oblastí - oblasť epidemiologickú, ktorá bližšie skúma úspešnosť manažmentu dyslipidemií, oblasť diagnostiky dyslipidemií a aterosklerotických komplikácií a oblasť, ktorá sa venuje terapeutickému manažmentu dyslipidemií, vrátane možností primárnej i sekundárnej prevencie aterosklerotických komplikácií. Okrem spomenutých 11 vedeckých článkov je v habilitačnej práci zjednocujúci a vysvetľujúci text, v ktorom MUDr. Štefan Tóth, PhD. komentuje práce i v menšej miere diskutuje s výsledkami iných autorov. Práca je napísaná v rozsahu 184 strán. Doplnujúci text je obohatený 4 tabuľkami a 5 obrázkami. Jazykový štýl autora je zrozumiteľný, štruktúra práce je logická, formálna úprava práce je veľmi dobrá, prehľadná. Len ojedinele sa vyskytujú stylistické chyby, preklepy.

Autor citoval 111 literárnych zdrojov, z ktorých vyše tretina (39%) bolo z obdobia ostatných 5 rokov. Využil prevažne zahraničné zdroje, ale sú spomenutí autori aj zo slovenského písomníctva. Oceňujem, že v rámci zoznamu literatúry je zaradených aj 9 veľmi aktuálnych, kvalitných, prevažne zahraničných publikácií autora a kolektívu z obdobia posledných 3 rokov. Uvedená je aj jedna slovenská monografia autora, ktorá sa venuje komplexnej problematike dyslipidemií z praktickej stránky.

Obsahová časť

Predkladaná habilitačná práca si kladie za cieľ opísať osobitosti aterosklerotického cievneho postihnutia na pozadí zmeneného lipidového metabolizmu. Téma habilitačnej práce je mimoriadne aktuálna vzhľadom na fakt, že kardiovaskulárna (KV) mortalita je na Slovensku jedna z najvyšších v rámci štátov Európskej Únie. Prioritným cieľom tak stále zostáva redukcia vysokej miery odvrátiteľných úmrtí. Vzťah medzi hladinou LDL-cholesterolu (LDL-C) a rizikom závažných KV príhod je dnes v medicíne dôkazov jasne preukázaný. LDL-cholesterol je kauzálnym rizikovým faktorom aterosklerózy. Primárnym cieľom liečby chorých s dyslipidémiou a aterosklerotickým KV ochorením je zníženie KV rizika a zlepšenie prognózy. Napriek odporúčaniam používanie vysokointenzívnej statínovej liečby v klinickej praxi alarmujúco zaostáva u veľmi vysokorizikových pacientov s koronárnou ale aj periférnou artériovou chorobou. Čiastkové ciele habilitačnej práce autor podrobne analyzuje v troch oblastiach práce.

Prvá časť práce sa venuje epidemiologickej situácii manažmentu dyslipidemií. Autor v úvodnej časti definoval dyslipidémie, podrobne charakterizoval epidemiologickú situáciu vo svete a porovnal ju zo situáciou na Slovensku. Už štúdia DYSIS I (Dyslipidemia International Study) Slovakia zdôraznila, že dosahovanie cieľových hodnôt LDL-C na Slovensku je nedostačujúce, až kritické. Autor a kolektív poukázali opätovne na veľmi dôležitý fakt, že cieľové hodnoty LDL cholesterolu v skupine veľmi vysoko rizikových osôb na Slovensku v súčasnosti dosahuje len 7-9% pacientov a pri aplikácii najnovších odporúčení EAS/ESC je toto číslo alarmujúco nízke, je to len 1-2% pacientov.

V druhej časti práce autor predstavuje možnosti diagnostiky a rizikovej stratifikácie rozličných štádií aterosklerotického postihnutia. V iniciácii i progresii aterosklerózy sa uplatňuje množstvo rizikových faktorov. Dyslipidémie, artériová hypertenzia a diabetes mellitus predstavujú triádu najvýznamnejších rizikových faktorov aterosklerotických KV chorôb. Okrem klasicky vyšetřovaných rizikových faktorov sa neustále hľadajú nové biomarkery, ktoré by boli vhodné na predikciu aterotrombotických kardiovaskulárnych príhod

s aditívnym významom pre adresnejší, personalizovaný prístup v manažmente pacienta. Autor sa podrobnejšie venoval vybraným rizikovým faktorom a biomarkerom aterosklerózy - vysoko citlivému C-reaktívnemu proteínu (hsCRP), cytokínom (IL-6, IL-4), cirkulujúcim PCSK9, apolipoproteín-asociovanej fosfolipáze A2, hemopexínu v predikcii KV príhod u pacientov najmä so subklinickou karotickou aterosklerózou. Autor a kolektív zistili signifikantne vyššie hodnoty hs-CRP v skupine s plátom v karotickej tepne oproti skupinám s normálnymi hodnotami intimo-mediálneho komplexu karotickej tepny (cIMT) a oproti hodnotám cIMT >75%, avšak rozdiely medzi normálnymi hodnotami a hodnotami cIMT >75% neboli zistené. Potvrdili signifikantne vyššie priemerné plazmatické hladiny IL-4 v symptomatickej skupine ako v asymptomatickej skupine pacientov s karotickou aterosklerózou. Autor vyjadril hypotézu, že IL-4 možno považovať za biomarker aktivovaných obranných mechanizmov organizmu proti pokročilej ateroskleróze a zvýšená hladina IL-4 v plazme môže byť spojená so zvýšenou atero-ochrannou aktivitou makrofágov M2, snažiac sa stabilizovať zraniteľný karotický plát. Autor zistil signifikantné zvýšenie hladín proprotein konvertázy subtilisin/kexin 9 (PCSK9) u pacientov so zvýšenou hmotnosťou, ako aj signifikantnú pozitívnu koreláciu medzi koncentraciami PCSK9 a BMI (body mass index). Pri sledovaní hladín PCSK9 autor et al. zistili zvýšenie hladín u pacientov so subklinickými aterosklerotickými zmenami v porovnaní so skupinami s normálnymi hodnotami cIMT. Výsledky prác ukázali, že zvýšené plazmatické hladiny hemopexínu (Hpx) a IL-4 sú významne spojené s nestabilitou plátu a s viacerými neurologickými symptómami v porovnaní s tými u asymptomatických pacientov. Prítomnosť nestabilných plátov v extrakraniálnej karotickej cirkulácii a výskyt neurologických symptómov boli vysoko štatisticky korelované so zvýšenou expresiou Lp-PLA2, čím potvrdili postavenie Lp-PLA2 ako biomarkera instability plátu u pacientov s aterosklerózou karotídy.

Autor v tretej časti práce uvádza podrobný prehľad jednotlivých modalít liečby dyslipidémií. Celá uvedená časť je spracovaná veľmi dôkladne s aktuálnymi znalosťami problematiky podľa súčasných platných odporúčaní. Vysokointenzívna statínová liečba zostáva prvou voľbou, pridanie ezetimibu v druhom kroku a PCSK9-inhibítorov v treťom kroku sú odporúčané pre dosiahnutie cieľových hodnôt LDL-cholesterolu a intenzívnejšiu kontrolu kardio-vaskulárneho rizika. Tento postupný sekvenčný prístup v liečbe dyslipidémií bude pravdepodobne ešte zintenzívnený a obohatený aj o nové možnosti liečby aj v blízkej budúcnosti. Z hľadiska terapie sa okrem zlatého štandardu v podobe statínov dostávajú do popredia mnohé ďalšie molekuly a terapeutické postupy, napr. prístup osobnej medicíny podporovanej využitím strojového učenia. Autor et al. poukázal v prácach významný efekt

omega-3 mastných kyselín ako aj CoQ10 na lipidový profil. Upozornil aj na to, že limitáciou statínovej liečby je vysoké reziduálne cholesterolové riziko a non-adherencia pacienta k liečbe. Dôvodom na non-adherenciu k statínovej terapii môže byť aj výskyt negatívnych pleiotropných účinkov statínov a to hlavne indukcia myopatie aj depléciou izoprenoidov a zasahovaním do intracelulárnej vápnikovej signalizácie. Autor preukázal, že pridanie CoQ10 ku terapii statín + omega-3 mastné kyseliny u pacientov s kombinovanou dyslipidémiou signifikantne znížilo prevalenciu myalgii, svalovej slabosti ako aj kŕčov. Na základe výsledkov týchto štúdií sa uvedené poznatky pretavili aj do odporúčaní pre pridanie n-3 PUFA (2x2g/deň) k statínovej terapii u vysoko rizikových alebo veľmi vysoko rizikových pacientov s hypertriacylglycerolémiou aj napriek terapii statínom. Autor opísal aj využite iných spôsobov terapie dyslipidémií ako je napr. inclisiran, vakcíny zamerané proti PCSK9, spôsoby aktívnej imunizácie. Veľmi oceňujem aj praktický zámer výskumu s možnosťou aplikácie v klinickej praxi. Dokazuje to návrh protokolu/vzorca „Stroke-Stop“ na určenie rizika vzniku cievnej mozgovej príhody u asymptomatických jedincov s karotickou aterosklerózou a eleváciou hladín Lp-PLA2, s následnou stratifikáciou pacientov a zvážením následného terapeutického postupu. Je dôležité zdôrazniť, že modality invazívnej liečby v súčasnosti sú komplexné, nie len chirurgické, ale aj endovaskulárne. Možnosť aplikácie významu vaskulárnych rizikových faktorov autor konkrétne preukázal využitím potenciálu tetrametylpyrazínu na zníženie ischemického a ischemicko-reperfúzneho poškodenia, čo môže mať uplatnenie pri rozsiahlych chirurgických zákrokoch, v transplantačnej medicíne.

Práca kvalitným a moderným spôsobom komplexne spracováva problematiku dyslipidémií a ich aterosklerotických komplikácií. Autor jednoznačne dokumentoval schopnosť vedeckej práce kvalitnými originálnymi publikáciami sledovanej problematiky.

K predloženej habilitačnej práci mám nasledovné otázky:

1. Je vhodné u pacientov s asymptomatickou karotickou aterosklerózou a zvýšenými biomarkermi (napr. Lp-PLA2) cielene pátrať po polyvaskulárnom postihnutí?
2. Aký je potenciál „best medical therapy“ vrátane dosahovania cieľových hladín LDL-cholesterolu v porovnaní s chirurgickými, resp. endovaskulárnymi možnosťami liečby pacientov s hemodynamicky závažnou asymptomatickou karotickou stenózou?
3. Ktorá z nových terapeutických stratégií v manažmente dyslipidémií, ktoré ste spomenuli v práci by mohla mať najväčší potenciál pre zlepšenie kardiovaskulárnej prognózy pacientov?

Predložená habilitačná práca MUDr. Štefana Tótha, PhD. spĺňa všetky zákonom stanovené kritériá pre habilitačnú prácu. Na základe kladného hodnotenia habilitačnej práce odporúčam, aby vedecká rada Lekárskej fakulty Univerzity Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach prácu prijala k obhajobe ako podklad pre habilitačné konanie a po jej obhajobe odporúčam menovanie MUDr. Štefana Tótha, Phd. docentom v odbore Vnútorné choroby.

doc. MUDr. Denisa Čelovská, PhD.

Bratislava 1.10. 2022