

Oponentský posudok habilitačnej práce MUDr. Petra Sabaku, PhD „Chronické srdcové zlyhávanie v ambulantnej praxi na Slovensku“.

*Posudok predkladá prof. MUDr. Robert Hatala, CSc., prednosta Kliniky kardiológie a
angiológie NÚSCH, a. s. a LF SZU v Bratislave*

Predkladaná habilitačná práca sa dá charakterizovať ako rozsiahla diskusia epidemiologickej, observačnej, prospektívnej štúdie KARDIAK, ktorá bola realizovaná s cieľom zmapovať reálnu prax manažmentu chronického srdcového zlyhávania (CHSZ) dominantne v podmienkach ambulantnej praxe všeobecných lekárov v rokoch 2013 - 2014.

Práca má spolu 129 strán vlastného textu a zahrňuje odkazy na 149 literárnych citácií, ktoré sú zväčša správne bibliograficky formátované, spôsob ich zoradenia v zozname je však miestami chaotický a nezodpovedá poradiu ich citovanosti v texte (tak napr. citácie 8-18 sú spomínané na konci práce na str. 124-125). Niektoré citácie nie sú vybraté v súlade s textom, v ktorom sa spomínajú - napr. citácie č. 48-50 neobsahujú závery, na ktorá sa autor v texte na str. 33 odvoláva, dokonca v prípade štúdie AFFIRM sa nepotvrdilo zníženie mortality v ramene so stratégiou kontroly rytmu – čo je v priamom protiklade s autorovým textom. Citácia č.7 a 142 sú identické odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) publikované simultánne v dvoch časopisoch ESC. Komentár si zaslúži aj skutočnosť, že autor necituje jediná publikáciu slovenského alebo českého písomníctva – svoju diskusiu tým ochudobnil o porovnania s údajmi, ktoré sú odvodené z populačných vzoriek, ktoré sú pacientom štúdie KARDIAK potenciálne najbližšie (v Českej republike sa pritom realizovalo viacero registrov chorých so srdcovým zlyhávaním).

Problémy predkladanej habilitačnej práce sa dotýkajú hlavne 3 oblastí:

- 1. Nejasná metodika a výsledky zdrojovej štúdie KARDIAK, keďže táto doposiaľ nebola publikovaná.**
- 2. Nejasné a vo všeobecnosti málo špecifické kritéria pre posudzovanie etiológie srdcového zlyhávania.**
- 3. Neprimerané porovnávanie výsledkov štúdie KARDIAK s výsledkami registrov, ktoré majú významne odlišnú charakteristiku pacientov, predovšetkým podstatne vyšší podiel chorých so srdcovým zlyhávaním s redukovanou funkciou ľavej komory.**

Ad 1.

Kľúčovým problémom predkladanej habilitačnej práce je skutočnosť, že metodika a výsledky štúdie „KARDIAK“ neboli doposiaľ publikované v adekvátne recenzovanom domácom alebo zahraničnom periodiku. Podľa mojich vedomostí z niekoľkých orálnych prezentácií, diskutovaná štúdia KARDIAK má charakter epidemiologickej prierezovej štúdie (realizovanej s podporou farmaceutického priemyslu (čo je tiež korektné spomenúť), ktorej

cieľom bolo získanie relevantných údajov z praxe všeobecných lekárov o profile pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním na Slovensku.

Autor pritom zásadným metodickým otázkam venuje len minimum priestoru, resp. úplne chýbajú. V práci chýba detailnejšiu charakteristiku metód, ktoré boli použité pre stanovenie viacerých kľúčových parametrov ako napr.:

- Ako bola stanovovaná hypertrofia ľavej komory – echokardiograficky?, elektrokardiograficky?
- Aké boli kritériá pre diagnózu bloku ľavého ramienka Tawarovho? ... a mnohé ďalšie

Táto skutočnosť veľmi sťažuje objektívne zhodnotenie validity mnohých zistení. Na základe kusých údajov nie je možné vyjadriť sa k ich vieryhodnosti a vedeckej hodnote vrátane ich štatistického spracovaniu. V dôsledku toho ostáva akákoľvek ďalšie diskusia týchto výsledkov v špekulatívnej rovine. Navyše, autor sa nepokúsil definovať limitácie štúdie KARDIAK. Práve kritická identifikácia limitácií vlastných výsledkov patrí v súčasnosti k nevyhnutným súčasťam akéhokoľvek vedecky hodnotného manuskriptu a pre posudzovanú prácu je absolútne nevyhnutná. **Možno teda konštatovať, že autor rozsiahlo diskutuje výsledky, ktoré charakterizuje len veľmi povrchno, ktorých kvalita je otázna a ktoré neboli nikdy podrobené kritickej nezávislej recenzii.**

Problematickú spoľahlivosť diskutovaných zdrojových údajov evokuje napr. skutočnosť, že celkový počet pacientov v štúdiu je pre rôzne analýzy rôzny a nezriedka sú rozdiely v tisícoch (!) pacientov. Úvodom autor konštatuje, že do štúdie KARDIAK bolo zaradených spolu 7032 konzekutívnych pacientov (3281 mužov a 3751 žien). Tento počet pacientov sa však nevyskytuje už v žiadnej inej analýze jednotlivých parametrov. Napr. v tabuľke č.3 (s. 17) „Základná charakteristika súboru“ je uvedený celkový počet mužov 2830 a celkový počet žien 3258. V jednej z ďalších tabuliek, tabuľka č. 7 (s. 26), kde sú údaje o dysfunkcii ľavej komory, je celkový počet mužov v súbore 2490 a počet žien 2879. Tieto diskrepancie sú prítomné v podstate pri všetkých kvantitatívnych údajoch. Vyššie uvedené naznačuje, že príčinou týchto diskrepancií je skutočnosť, že významná časť pacientov nemala vyšetrené kompletne spektrum požadovaných parametrov. Tak napríklad predpokladám, že zo 7032 pacientov v štúdiu KARDIAK sa echokardiografické vyšetrenie zrealizovalo len u 76%, t.j. spolu u 5369 pacientov. Echokardiografické vyšetrenie s posúdením funkcie ľavej komory je základným kritériom pre stanovenie diagnózy srdcového zlyhávania a jeho typu. Vynára sa preto otázka ako spoľahlivá je diagnóza srdcového zlyhávania takmer u štvrtiny pacientov, ktorí echokardiografické vyšetrenie vôbec nemali. Prečo boli vôbec do štúdie zaradení pacienti, u ktorých nebolo realizované echokardiografické vyšetrenie? Redukciou počtu subjektov v štúdiu by bezpochyby hodnota predkladanej analýzy získala na kvalite. Očakával by som, že takáto kritická analýza bude súčasťou vedecky zmysluplného zhodnotenia výsledkov štúdie KARDIAK. Takýto pohľad je pritom nevyhnutný, ak našou snahou je získať pravdivé údaje odrážajúcu reálnu prax.

Ad 2.

Autor sa v prvej časti práce o.i. podujal aj na neľahkú úlohu etiologicky klasifikovať SZ u pacientov v štúdiu KARDIAK. Je všeobecne známe, že v klinickej praxi na Slovensku dochádza často k neodôvodnenému postaveniu diagnózy ischemickej choroby srdca u pacientov s akýmkoľvek kardiálnymi ťažkosťami, vrátane CHSZ. Autor na str. 44 uvádza: „Prítomnosť ICHS bola definovaná ako anamnéza prekonaného akútneho koronárneho syndrómu, stabilnej AP, pozitívny nález hemodynamicky závažnej stenózy pri koronarografickom vyšetrení alebo pozitívny ergometrický test“.

Kritériá ako „stabilná AP“ a „pozitívny ergometrický test“ majú nedostatočnú špecificitu pre postavenie diagnózy ICHS (osobitne u žien) a nezodpovedajú štandardným kritériám pre diagnostiku ICHS, tak ako sú používané v serióznych klinických štúdiách (za mnohé sa dá spomenúť napr. štúdia EUROPA, Lancet 2003; 362: 782–88). Drvivá časť pacientov s ischemickou chorobou srdca spĺňa aspoň jedno z kritérií nasledovnej triády:

1. dôkaz o prekonaní infarktu myokardu
2. anamnéza perkutánnej alebo chirurgickej revaskularizácie
3. angiograficky potvrdená >70% stenóza jednej alebo viacerých epikardiálnych koronárnych artérií

Všetkým ďalším úvahy autora o výskyte ICHS u chorých s CHSZ na Slovensku (ICHS diagnostikovaná u 66% mužov a 63% žien) preto chýba primerane hodnoverný diagnostický základ a sú zaťažené príliš benevolentnými kritériami.

Ďalej autor uvádza, že „ischemická etiológia CHSZ bola definovaná ako preukázateľná prítomnosť ischemickej choroby srdca bez inej prevažujúcej príčiny srdcového zlyhávania napr. valvulopatie alebo nekontrolovanej artériovej hypertenzie“. Takáto definícia nezodpovedá však súčasným štandardom, tak ako boli pred viac ako 15 rokmi definované (napr. Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM: A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. J Am Coll Cardiol. 2002;39:210-8) a súčasne odporúčané aj v našej najvýznamnejšej monografii o srdcovom zlyhávaní – Goncalvesová E a kol., Zlyhávanie srdca, ProLitera 2016). Konštatovanie, že ischemická etiológia CHSZ je kvantitívne porovnateľne častá ako v zahraničných štúdiách tiež nie je adekvátne podložené. Autor napr. porovnáva výskyt ICHS s údajmi, ktoré vychádzajú z významných klinických štúdií realizovaných v rokoch 1986-2005 (citácia 62). Prehliada pritom dôležitý fakt, že tieto štúdie sledovali predovšetkým pacientov s CHSZ s ťažko zníženou funkciou LK. Porovnávať etiológiu SZ s dysfunkciou LK s etiológiou populácie KARDIAK, kde 70% chorých má SZ bez závažnej dysfunkcie LK je neadekvátne.

Pri posudzovaní etiológie chronického srdcového zlyhávania sa žiaľ autor nepokúsil o prenik do hĺbky problému, ale sa uspokojil s pomerne povrchným pohľadom. V dôsledku toho prevzal desaťročia perpetuované kliše slovenskej internej medicíny, že hlavnou etiologickou príčinou SZ v našej populácii je ischemická choroba srdca. Takýto záver je

zavádzajúci, pretože kľúčovou etiológiou SZ v súbore pacientov s dominantným – 70% - zastúpením SZ bez dysfunkcie LK je artériová hypertenzia. V typickom prípade je však hypertenzia pri rozvoji SZ už dekapitovaná a preto pochopiteľne pacient nemá hypertenzné hodnoty TK.

Ako je už uvedené vyššie, podiel ischemickej etiológie CHSZ kalkulovaný na základe neštandardných kritérií nie je možné považovať za relevantný epidemiologický údaj. Takáto interpretácia významu ICHS ako prioritnej etiológie SZ je v protiklade k novším zisteniam, z ktorých vyplýva, že najdôležitejším etiologickým faktorom SZ v západnom svete je artériová hypertenzia.

Ad 3.

Autor konštatuje, že skúmaná populácia zo slovenskej reálnej praxe sa podstatne nelíši od podobne charakterizovaných populácií v zahraničí ani z hľadiska etiologického, klinického a terapeutického. Toto konštatovanie je však povrchné, pretože registre, s ktorými porovnáva populáciu „KARDIAK“ majú významne odlišnú štruktúru chorých s dominanciou CHSZ s dysfunkciou LK. Meta-analýza z publikácie Gheorghide a spol. (citácia 62) vychádza zo štúdií, ktoré sú charakterizované takmer výlučným zastúpením pacientov s CHSZ s ťažkou dysfunkciou LK. Európsky register EORP chorých s CHSZ (citácia 98) zahrňoval pacientov manažovaných najmä v špecializovaných centrách, u mnohých v nadväznosti na hospitalizáciu pre akútne SZ: Obe porovnávané štúdie sú teda profilom pacientov diametrálne odlišné od profilu pacientov v registri KARDIAK a nie sú teda a priori pre takéto porovnanie vhodné.

Okrem vyššie uvedených výhrad treba spomenúť i skutočnosť, že práca má vo viacerých ohľadoch znaky tvorby „horúcou ihlou“. Tak napr. v anglickom abstrakte je viac ako 50 chýb, preklad pôsobí amatérskym dojmom nehodným vedeckej práce zo štátu EU v 21. storočí.

Vedecky najhodnotnejšou časťou práce je časť 5 pojednávajúca o asociáciách sérových hladín kyseliny močovej s niektorými klinickými a biochemickými parametrami chorých s CHSZ. Táto viac ako 50-ročná téma odráža mnohoročnú výskumnú tradíciu pôvodne materského pracoviska autora a jej evidentné, že autor sa v tejto téme cíti najkomfortnejšie. Celková orientácia týchto asociácií by si však žiadala objektívnejší pohľad, autor cielene vyberá pomerne ojedinelé štúdie (napr. citácia 137) podporujúce hypotézu významu kyseliny močovej ako faktora prognózy CHSZ (a nie len markera prognózy). Za veľmi konštruktívne by som považoval aj porovnanie získaných údajov s údajmi z veľmi podobných zahraničných registrov, ktoré však priniesli odlišné výsledky (napr. *Baldasseroni S et al., Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2012;22:442-8*). Záverečnému konštatovaniu na str. 126 „*Naše zistenia, podobne ako zistenia predošlých prác, podporujú teóriu o význame hyperurikémia v patogenéze srdcového zlyhávania*“ nemajú solidný základ ani vo výsledkoch štúdie KARDIAK ani v medicíne dôkazov.

Habilitačná práca je ideálnym priestorom pre preukázanie schopnosti integrovať vedecké poznatky do uceleného pohľadu na analyzovaný problém. Tento potenciál však autor nevyužil primerane, skutočne integrujúci pohľad na asociáciu hladiny kyseliny močovej a CHSZ v práci chýba rovnako ako citácie viacerých publikácií kľúčového významu pre takúto integráciu (za všetky napr. Anker SD et al., *Circulation* 2003;107:1991-7). Súčasná kardiológia považuje hyperurikémiu pri CHSZ za komplexný, s CHSZ asociovaný fenomén dominantne spôsobený nadprodukciou v dôsledku upregulácie xantín oxygenázy a zníženým klírensom pri renálnej dysfunkcii. Patogenetický význam kyseliny močovej pre CHSZ zostáva doposiaľ len v rovine špekulatívnej (Duan X, Ling F (2008) *Is uric acid itself a player or a bystander in the pathophysiology of chronic heart failure? Med Hypotheses* 70:578–581). V súčasnosti sú pre klinickú prax zmysluplné najmä úvahy o využívaní hyperurikémie ako biomarkera pre lepšie stanovenie prognózy pri CHSZ.

ZÁVER:

Predkladaná habilitačná práca, vychádzajúca z výsledkov prierezovej epidemiologickej štúdie KARDIAK realizovanej v podmienkach reálnej klinickej praxe všeobecných lekárov na Slovensku, má prevažne deskriptívny charakter. V práci autor demonštruje najmä kultúru svojho diskusného vyjadrovania, čomu je prispôsobená celá štruktúra práce, ktorá má charakter rozsiahlej diskusie.

Závažným problémom habilitačnej práce je však otázna kvalita a validita diskutovaných údajov získaných v prierezovej štúdii KARDIAK. Tieto údaje doposiaľ neboli publikované v žiadnom vedecky relevantnom recenzovanom zdroji. Analýza mnohých dôležitých súvislostí buď nie je dostatočne presvedčivá, alebo sa o ňu autor ani nepokúsil. Všetky štandardné vedecké recenzované časopisy v súčasnosti požadujú prehľadnú tabelárnu prezentáciu všetkých nových zistení, ktoré tá – ktorá práca prináša. Autorovi akoby chýbala odvaha jasne zadefinovať, čo je v práci skutočne nové – a oponent má problém to identifikovať.

Cieľom habilitačného konania v medicínskom vednom odbore musí byť popri zhodnotení systematickej pedagogickej a vedeckej aktivity uchádzača aj vytvorenie priestoru pre dokumentovanie jeho schopnosti kritického vedeckého pohľadu pre interpretáciu klinického výskumu – osobitne vlastného - a posúdenie jeho aplikovateľnosti v reálnej praxi. Z tohto pohľadu práca nedosahuje úroveň, ktorú by som očakával od habilitačnej práce na Lekárskej fakulte Univerzity Komenského v Bratislave. Toto stanovisko nespochybňuje pedagogicko–vedecký profil pána MUDr. Petra Sabaku, PhD. Som presvedčený, že autor má potenciál predložiť novú prácu, ktorá plne vyhoví kritériám kladeným na habilitačnú prácu v odbore vnútorné lekárstvo.

V Bratislave, 17. júna 2018

prof. MUDr. Robert Hatala, CSc.