

## **Oponentský posudek habilitační práce**

**Název: Trombolýza mozkového infarktu. Překonání limitací této léčby.**

**Autor: MUDr. Robert Mikulík, Ph.D., odborný asistent I. neurologické**

**kliniky Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně**

**Oponent: doc.MUDr.Zbyněk Kalita, CSc.  
Neurologické oddělení  
Krajská nemocnice T.Bati, a.s.  
Havlíčkovo nábřeží 600  
762 75 Zlín**

### ***1. Popis práce.***

Tématem habilitační práce je hodnocení léčby mozkového infarktu, jeho akutní fáze, trombolýzou. Téma je velmi aktuální. Habilitační spis je rozsahem přiměřený, obsahuje 206 stran a je dělen do osmi kapitol.

V první kapitole se Dr.Mikulík krátce zmiňuje o epidemiologii a celospolečenském významu cévních mozkových příhod (dále CMP)ů

V druhé až čtvrté kapitole se zabývá léčbou mozkového infarktu a to specifickou terapií - trombotickou léčbou mozkového infarktu, která je v naší republice možná od roku 2003. Jde stále o velmi aktuální téma a v habilitační práci navazuje na svoji disertační práci z r. 2007. Autor patří k předním propagátorům této léčby a má velké zkušenosti s touto léčbou v České republice. Znalosti a praktické zkušenosti si prohloubil během ročního pobytu na předním pracovišti v USA. Tuto kapitolu doplňuje přehledem hlavních nespecifických postupů při léčbě mozkového infarktu, které jsou doporučovány v uznávaných mezinárodních i českém doporučení, jehož je spoluautorem.

Následně krátce představuje cerebrovaskulární program a výzkum ve Fakultní nemocnici u sv. Anny.

Výzkum v této nemocnici má pomoci řešit nejdůležitější problémy, které limitují účinnost rekanalizačních metod a tím prospěch z této léčby pro nemocné s CMP. Hlavními problémovými okruhy jsou podle autora nedostatečná účinnost intravenózní trombolýzy, která vede jen k omezenému počtu rekanalizací, a proto se dále zabývá možnostmi akcelerace účinku intravenózní trombolýzy. Další problém spatřuje v selekci pacientů s akutním mozkovým infarktem a jako zásadní omezení většího užití a léčebného efektu spatřuje v malém povědomí obyvatelstva o CMP a organizaci cerebrovaskulární péče.

V páté kapitole se autor věnuje významu rekanalizaci uzavřené mozkové tepny pro výsledný klinický stav nemocného s akutní CMP, možnosti sonografického sledování této rekanalizace. Považuje včasnou rekanalizaci za základní předpoklad optimálního klinického efektu trombolytické léčby a pro odpovědi na některé otázky s tím spojené byl vytvořen výzkumný protokol CLOTBUST-PRO, který bude probíhat na 13 pracovištích v USA, Jižní Americe a Evropě. Studie, jejíž design byl představen v *International Journal of Stroke* v r. 2008 má zjistit, zda časový faktor je pro rekanalizaci nejvýznamnější. Studie má i několik dalších sekundárních cílů (např. vztah časnosti rekanalizace k vzniku symptomatických intracerebrálních krvácení apod.). Demonstruje nové metody rekanalizace (mechanické extraktory) a zejména na možnost akcelerování trombolýzy sonotrombolýzou.

Po kapitole, kde uvádí přehled diagnostických a terapeutických aplikací ultrazvuku, jsou uvedeny in extenso dvě originální práce (studie DEFINITI a TUSCON) hodnotící sonotrombolýzu s mikrobublíčkami (MUDr. Mikulík je jedním z hlavních autorů anebo spoluautor).

V následující kapitole autor diskutuje problematiku selekce pacientů s akutní CMP pro rekanalizační léčbu. Na základě konstatování, že zatím nebyl zjištěn žádný parametr, který by dokázal předpovědět účinnost trombolitik a je proto možné léčit neselektovaně všechny pacienty s akutní CMP, kteří odpovídají indikačním kritériím, se zaměřuje na parametr CT-angiografie.

Zjištění rekanalizace pokládá za základ úspěšnosti trombolytické léčby a klade se otázku, zda a jak je zatěžující CT-angiografie, které je také potřebná pro další intervenční řešení přetrvávající okluze intrakraniální tepny. Originálním způsobem vyhodnocuje změny parametrů NIHSS v průběhu trombolýzy a prokazuje, že 40% pokles NIHSS ke konci trombolýzy svědčí pro rekanalizaci. Všechny své hypotézy a výsledky opírá o originální publikace jiných autorů a své práce. V závěru této kapitoly hodnotí bezpečnost CT-angiografie u pacientů léčených intravenózní trombolýzou a diskutuje o významu vyšetření kreatininu před tímto vyšetřením. Ve své práci uvádí vlastní zjištění, že nefropatie se vyskytovala stejně v obou skupinách s a bez CT angiografie. Dle jeho názoru kontrastem indukovaná nefropatie ve své podstatě neexistuje, nárůst kreatininu souvisí s premorbidní nefropatií a elevací CRP.

V poslední sedmé kapitole věnované povědomí o CMP a organizaci uvádí vlastní zkušenosti z dotazníkových výzkumů, které dokazují, že edukační kampaně vedené tradičním způsobem jsou neefektivní. Proto se ve svém posledním výzkumu zaměřil na školáky a ve změně osnov zdravotní péče spatřuje možnost efektivního zlepšení povědomí o tomto onemocnění.

V části organizace péče vychází z aktivit Cerebrovaskulární sekce České neurologické společnosti, kde je členem výboru.

V závěru konstatuje, že některé publikované a aktuálně ukončené výzkumné projekty cerebrovaskulárního programu Fakultní nemocnice u sv. Anny směřují k maximalizaci prospěchu rekanalizační léčby mozkového infarktu.

## **2. Posudek habilitační práce**

Habilitační spis splnil sledované cíle a shrnuje výsledky několika vlastních pilotních studií v kombinované léčbě a sonotrombolýze. Zvláště významná je snaha posunout indikační kritéria rekanalizačních metod pro více nemocných s ohledem na větší bezpečnost těchto léčebných strategií.

Habilitační práce byla zpracována v osmi kapitolách. V úvodu každé kapitoly po přehledné části zhrnující problematiku uvádí své publikace in extenso. Zvolenou metodu zpracování habilitační práce považují za optimální.

V habilitaci je uvedena řada nových poznatků, z nichž některé jsou prioritní a uvádím je v části ad 1.

Vědecké poznatky shrnuté v této habilitační práci zahrnují i pilotní data v oblasti akcelerace účinku intravenózní trombolýzy.

### **3. Závěr**

MUDr. Robert Mikulík se zabývá významem tepenné rekanalizace jako nejdůležitějšího předpokladu uzdravení nebo snížení funkčního deficitu u pacienta s mozkovým infarktem. Toto tvrzení je sice pravdivé, ale významně je úspěšnost této léčby také limitována stavem a životaschopností ischemií postižené mozkové tkáně. Tento fakt ovlivňuje výslednou účinnost rekanalizačních metod, a proto průkaz funkčního stavu mozkové tkáně (tím i kolaterálního oběhu) pomocí již současně dostupných vyšetřovacích metod má velký význam pro indikaci a úspěšnost trombolytické léčby.

### **4. Připomínky a dotazy**

Práce je sepsána srozumitelně a logicky, jen občas se objevují chybná slova (např. s. 23 třetí řádek od zdola), nebo přehození listů (s.109 se s.110).

Z habilitační práce je patrný velký entuziasmus autora a víra v řešení problému léčby mozkového infarktu včasnou rekanalizací mozkové tepny. Tento závěr, který je logický a z větší části oprávněný, nelze beze zbytku přijmout včetně jednoduchého konstatování, že čím déle trvá uzávěr tepny, tím je ischemie rozsáhlejší a postižení těžší (s.26-7). Sám autor na s. 121-122 ve své práci analyzoval výsledný klinický stav pacientů s normální vstupní CT-angiografií a dospěl k závěru, že tito nemocní neměli zdaleka příznivou prognózu (pouze 46% mělo mRS 0-1, 15% zemřelo). Autor se v habilitační práci nezabývá kvalitou kolaterálního oběhu, který je považován za nezávislý radiologický prediktor výsledného stavu po intravenózní trombolýze (např. Kucinski T, et al. 2003, Cross T III, et al 2008) – ten může více ovlivnit celotělová trombolýza. Na druhé straně i včasná rekanalizace nemusí zlepšit tkáňovou reperfuzi. Po časně rekanalizaci (a nefungujícím kolaterálním oběhu) může dojít k blokáde mikrocirkulace mnohotnou embolizací do periferie teritoria tepny s rozvojem non-reflow fenomenu, nebo může dojít k „jalové“ reperfuzi obráceným Robin Hood syndromem (Alexandrov AV, et al. 2009, Molina CA, et al. 2009) a tak časně klinické zlepšení nebo deteriorace mohou jen reflektovat úroveň kolaterální perfuze a nemusí

být nezbytně korelátem rekanalizace nebo reokluze (Liebrskind DS, et al 2010). Na druhé straně může otevření tepny za stavu ischemizace mozkové tkáně, kdy již jsou „odstartovány“ degradační kaskády, vést k takové míře reperfučního poškození, které může imitovat reokluzi. Konečně alteplasa je také pleiotropní molekula, která vedle interakce s matrixovými metaloproteinázami (nebezpečí vzniku hemoragie) mimo jiné zvyšuje ischemickou excitotoxicitu.

Všechny tyto nastíněné problémy nastolují řadu diskusních otázek, co způsobuje zlepšení nebo naopak deterioraci klinického stavu následující po zlepšení po i.v. trombolýze (Grotta JC, et al. 2001), i když je nesporné, že i částečná rekanalizace hlavního kmene intrakraniální tepny je pro výsledný klinický stav příznivější, než trvající okluze (Neumann-Haefelin T, et al. 2004, Molina CA 2004).

Přes tyto připomínky, které jsou současně otázkami na autora habilitačního spisu, považuji jeho práci za přínosnou, v mnoha směrech za inspirující a v podmínkách české neurologie za velmi záslužnou.

Habilitační spis MUDr. Roberta Mikulíka, Ph.D. splňuje všechna kritéria kladená na habilitační práci.

Doc. MUDr. Zbyněk Kalita, CSc.