



## Oponentský p o s u d o k na habilitačnú prácu

### „Vysoké dávky systémových kortikosteroidov hospitalizovaných pacientov s respiračným zlyhaním pri COVID-19“

**MUDr. Štefan Laššán, PhD., MPH, univ. doc.**

Lekárska fakulta, Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave

Habilitačná práca autora MUDr. Štefana Laššána, PhD., MPH sa zaoberá vysoko aktuálnym problémom, ktoré viedlo Svetovú zdravotnícku organizáciu dňa 30. januára 2020 k vyhláseniu stavu globálnej zdravotníckej núdze a 11. marca 2020 celosvetovú pandémiu. Išlo o postihnutie celého ľudstva všetkých vekových kategórií a ochorením boli predisponovaní seniori, neočkovaní ľudia a ľudia s komorbiditami. Ťažký priebeh mali pacienti s kardiovaskulárnymi chorobami, chronickým ochorením obličiek, s diabetom, obezitou a chronickou obštrukčnou chorobou pľúc. Viac ako 7 miliónov úmrtí vo svete dokladuje závažnosť ochorenia a zvýšené náklady na zdravotnú starostlivosť. Napriek množstvu publikovaných odborných prác, ktoré si niekedy navzájom protirečia, ostáva množstvo otvorených otázok, ktoré si vyžaduje kritické zhodnotenie.

Predložená habilitačná práca je napísaná na 167 stranách textu, je dokumentovaná 22 tabuľkami, 3 grafmi a 9 obrázkami. Zoznam zahraničnej a našej literatúry obsahuje 337 citáций s rozsiahlym záberom riešenej problematiky. Práca je rozsahom postačujúca po obsahovej a formálnej stránke a spĺňa kritéria písomnej časti habilitačnej práce. Je napísaná pekným štýlom s členením jednotlivých kapitol, čo svedčí o schopnosti autora pracovať s odborným textom. V úvodnej časti autor uvádza epidemiologické aspekty ochorenia COVID-19, masovosť výskytu, záťaž zdravotného systému a celej spoločnosti. Veľmi pekne je spracovaná téma klinických prejavov ochorenia COVID-19 so zameraním na pľúcne postihnutie ako dlhodobý následok ochorenia COVID-19. V teoretickej časti najrozsiahlejšou časťou je farmakologická liečba u hospitalizovaného pacienta a význam





systémových kortikosteroidov. S prehľadom a podrobne sa zaoberá mechanizmom účinku, postavením v liečbe, včasné podávanie, dĺžku dávky a formou aplikácie.

Cieľom práce bolo zistiť vplyv vysokých dávok systémových kortikosteroidov – pulznej schémy v porovnaní so štandardným dávkovacím režimom, výsledkom a dĺžkou hospitalizácie. V subanalýzach najst' rozdiely v laboratórnych a klinických ukazovateľoch vo vzťahu k úspešnosti podávanej liečby. Ďalším cieľom bolo identifikovať potenciálne laboratórne a klinické ukazovatele zistené pri prijatí do nemocnice a ich vývoj počas hospitalizácie vo vzťahu k výsledku hospitalizácie.

Overiť ako sa liečba imunomodulátormi s imunosupresívnym účinkom s/bez kombinácie so systémovými kortikosteroidmi prejaví vo výsledkoch liečby. Išlo o monocentrickú observačnú retrospektívnu kohortovú štúdiu, ktorá bola zrealizovaná na Klinike pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky LF SZU a UNB v Bratislave.

Analýza pacientov prebiehala v období od 1.5.2020 do 30.11.2023. Do analýzy bolo zaradených 254 pacientov, ktorí splnili inklúzne kritéria. Viac ako polovica pacientov hospitalizáciu prežila (50,39%) a boli prepustení do ambulantnej starostlivosti. O závažnosti stavu poukazuje 32,26% - 44 pacientov, ktorí zomreli a 24 pacientov vyžadovalo preklad na vyššie pracovisko za účelom invazívnej mechanickej ventilácie s myorelaxanciou a analgosedáciou. Najvyššiu pravdepodobnosť úmrtia mali pacienti s najnižšími hodnotami  $PaO_2/FiO_2$ , čiže aj s najnižším stupňom respiračného zlyhávania. Hodnoty pomeru neutrofilov k lymfocytom (NLR) bola pre typ ukončenia hospitalizácie najdôležitejšia zmena od prijatia. Pacienti, u ktorých došlo k nárastu NLR mali vyššiu pravdepodobnosť úmrtia. Pacienti v súbore boli rozdelení do dvoch skupín podľa výsledku hospitalizácie – 1. skupina s úspešnou liečbou a 2. skupina so zlyhaním liečby. Podávali kortikosteroidy vo forme pulzu – 58 pacientov, zvyšní pacienti boli liečení odporúčanými dávkami dexametazónom (6-8mg/deň). Štatisticky významný bol rozdiel v nižšom podiele úmrtí u pacientov s pulznou terapiou. V 93 prípadoch bola pacientom indikovaná liečba imunomodulátorom s imunosupresívnym účinkom (anakinra, baricitinib, tocilizumab). Najnižšiu mortalitu sme zaznamenali u pacientov s pulznou schémou kortikoterapie bez súčasného podávania imunosupresív s imunomodulačným účinkom.





Habilitačná práca podáva prvýkrát na Slovensku ucelený obraz o pacientoch s ťažkým priebehom COVID-19, ktorí vyžadovali hospitalizáciu kvôli respiračnému zlyhávaniu. Cieľ habilitačnej práce bol splnený. Formou retrospektívnej štúdie vyhodnotili účinnosť vysokých dávok kortikosteroidov podávaných formou pulzov v porovnaní so štandardným dávkovacím režimom. Systémové kortikosteroidy sú dôležitou súčasťou liečby u hospitalizovaných pacientov s COVID-19, ktorí vyžadujú suplementáciu vyššími prietokmi kyslíka a majú potvrdené laboratórne prejavy hyperinflamačného stavu. Pulzná liečba preukázala v porovnaní so štandardným dávkovaním dexametozónu dokonca v prognosticky nepriaznivejšie hodnotenej skupine pacientov – redukcii nemocničnej mortality.

S problematikou COVID-19 sa autor zaoberá v početných publikáciách, ktoré vzbudili významný ohlas nielen na Slovensku, ale aj v Čechách. Ide o medzinárodne uznávaného odborníka, ktorý svoje vynikajúce teoretické vedomosti, excelentné vedecko-odborné prednášky spojil s klinickými závermi.

Vysoko hodnotím habilitačnú prácu pre jej široký vedecko-výskumný a praktický dopad.

Otázky:

1. V ktorých klinických situáciách na základe Vašich skúseností a analýzy súboru pacientov s ťažkým COVID-19, odporúčate siahnuť po pulznej kortikoterapii u pacienta s ťažkým priebehom COVID-19?
2. Ako by ste hodnotili riziko koinfekcií a superinfekcií infekčných komplikácií u pacientov s ťažkým COVID-19 a imunosupresívnou liečbou – predovšetkým pri vysokých dávkach systémových kortikoidov?





### Záver:

Autor v predloženej habilitačnej práci, na základe početných karentovaných prác, preukázal významné teoretické vedomosti a schopnosť vedecko-výskumnej práce s prezentáciou vlastných výsledkov. MUDr. Štefan Laššán, PhD., MPH svojou habilitačnou prácou dokladoval znalosť problematiky a ovládanie samostatnej vedeckej práce. Predložená práca spĺňa podmienky stanovené pre tento druh práce. Odporúčam, aby bolo MUDr. Š. Laššánovi, PhD., MPH po obhájení habilitačnej práce udelený vedecko-pedagogický titul docent.

V Martine, 14.05.2024

prof. MUDr. Eva Rozborilová, CSc.  
oponent

