KARDIOCENTRUM FNsP J.A. REIMANA PREŠOV
a UPJŠ LF KOŠICE
KLINIKA KARDIOLÓGIE FNsP J.A. REIMANA PREŠOV
a FZO PREŠOVSKEJ UNIVERZITY V PREŠOVE

OPONENTSKÝ POSUDOK HABILITAČNEJ PRÁCE

„Pokroky v diagnostike, liečbe a pochopení mechanizmov kardiovaskulárnych ochorení s osobitným zameraním na arytmie“.

Autor habilitačnej práce: MUDr. Peter Hlivák, PhD., MPH, FESC, FACC.
Študijný program: Vnútorné choroby
Pracovisko: Klinike arytmológie LF UK a NÚSCH, a.s. v Bratislave

I. Formálna stránka práce

Predložená habilitačná práca, napísaná na 217 stranách, predstavuje syntézu dlhoročnej vedecko-výskumnej a klinickej činnosti autora v oblasti vnútorného lekárstva a kardiológie, so špecifickým zameraním na arytmológiu. Práca je koncipovaná ako komentovaný súbor 13 publikovaných vedeckých prác, poväčšine kategórie A. Habilitačná práca spája počiatočné zameranie autora na prevenciu a patofyziológiu kardiovaskulárnych ochorení so súčasným zameraním sa na vysokošpecializovanú intervenčnú arytmológiu.

Práca má primeranú grafickú úpravu, obsahuje zoznam použitej literatúry a zoznam použitých skratiek. Text je doplnený o 53 citácií. Spôsob citácie je v súlade s platnými ustanoveniami. V práci je minimálne množstvo preklepov, gramatických a technických chýb. Práca po formálnej stránke spĺňa kritéria habilitačnej práce. Každá prezentovaná publikácia obsahuje zhrnutie, diskusiu, porovnanie s medzinárodnými dátami, ako aj aktuálny pohľad na danú problematiku a jej klinický význam.

II. Obsahová stránka

Hlavné ciele habilitačnej práce autor zhrnul do 5 kapitol:

1. Analýza nefarmakologických prístupov v prevencii kardiovaskulárnych ochorení.
2. Optimalizácia intervenčnej liečby arytmií.
3. Zlepšenie stratifikácie kardiovakulárneho rizika.
4. Objasnenie molekulárnych mechanizmov arytmogenézy.
5. Inovácia diagnostiky a tvorba klinických odporúčaní.

1. Prevencia a molekulárne mechanizmy kardiovaskulárnych ochorení.

Vplyv probiotík na lipidový profil a zápal v prevencii aterosklerózy je prezentovaný v štúdii **„One-year application of probiotic strain Enterococcus faecium M-74 decreases serum cholesterol levels“** (Bratis Lek Listy 2005). Štúdia bola zameraná na vplyv dlhodobého perorálneho podávania probiotického kmeňa Enterococcus faecium (EF) M-74 obohateného o selén na lipidový profil u ľudí. Autori preukázali zníženie sérového cholesterolu probiotickým kmeňom EF M-74 o 12% a poukázali na možné miesto probiotík ako terapeutickej alternatívy v humánnej medicíne. Predkladaná práca sa zaraďuje medzi desať najcitovanejších publikácií publikovaných v časopisu Bratislavské lekárske listy.

Imunomodulačné a protizápalové účinky probiotík prostredníctvom ovplyvnenia adhezívnych molekúl sú prezentované v práci **„Long-term (56-week) oral administration of probiotic Eneterococcus faecium M-74 decreases the expression of sICAM-1 and monocyte CD54, and increases that of lymphocyte CD49d in humans“** (Bratis Lek Listy 2005). Práca skúmala vplyv kmeňa EF M-74 na zápalové markery. Autori zistili, po jednom roku sledovania, významné zníženie sICAM-1 a CD54 na monocytoch, ako aj zníženie CD11b na lymfocytoch, čo naznačovalo,že probiotika môžu hrať rolu v rámci terapeutických modalít zameraných na anti-adhéziu v prevencii a liečbe KVO. Autor taktiež poukazuje na význam črevného mikrobiómu a na možnosť terapeutických stratégií zameraných na os črevo - srdca v prevencii a liečbe KVO.

2. Pokročilé intervenčné stratégie v arytmológii.

Robotickej navigácii pri katétrovej ablácii fibrilácie predsiení je venovaná štúdia **„Robotic Navigation in Catheter Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation: Midterm Efficacy and Predictors of Postablation Arrhythmia Recurrences“ (**J. Cardiovasc Electrophysiol 2011). Práca prezentuje skúsenosti jedného centra s elektromechanickým robotickým navigačným systémom a podáva prvú správu o strednodobej účinnosti roboticky navigovanej ablácie u pacientov s paroxyzmálnou fiibriláciou predsiení. Autor konštatuje, že v súčasnosti dochádza k ústupu alebo len k raritnému využívaniu elektromechanických robotických systémov.

Problematike katétrovej ablácie idiopatických komorových tachykardií s origom v raritnej lokalizácií je venovaný manuskript **„Catheter Ablation of Idiopathic Ventricular Tachycardia Originating from Myocardial Extensions into a Noncoronary Aortic Cusp**“ (J. Cardiovasc Electrophysiol 2012). Autori popisuje úspešnú abláciu idiopatickej komorovej tachykardie (KT), ktorá pochádzala z extrémne zriedkavej lokalizácie – extenzie myokardiálnych vlákien v nekoronárnom cípe aortálnej chlopne a poukazujú na význam pokročilých techník (elektroanatomické mapovanie, ICE) na presnú lokalizáciu a bezpečnú abláciu v komplexných anatomických oblastiach, ktoré sú v súčasnosti už štandardom v komplexnej arytmológií.

Ablácii pulzným poľom pri riešení komplexných arytmií u vrodených chýb srdca je venovaná práca **„Pulsed Field Ablation of Complex Intra-Atrial Re-Entrant Tachycardia Substrate After the Senning Procedure“ (**JACC: Clinical Electrophysiology 2025). Práca poukazuje na inovatívne využitie najmodernejšej technológie – ablácie pulzným poľom (PFA) pri liečbe refraktérnej intraatriálnej reentry tachykardie (IART) u pacienta po Senningovej operácii pre transpozíciu veľkých ciev. Práce demonštruje bezpečnosť a účinnosť PFA aj pri komplexnej anatómii po chirurgických korekciách vrodených chýb srdca. Autor konštatuje, že PFA nie je len náhradou za RF abláciu pri FP, ale má potenciál sa stať zlatým štandardom aj pre najkomplexnejšie prípady vrodených chýb srdca.

3. Stratifikácia rizika a klinický vplyv komorbidít.

Prediktívnej hodnote CHA2DS2-VASc skóre pre mortalitu u pacientov s fibriláciou predsiení je venovaná štúdia **„Predictive value of CHA2DS2-VASc scores regarding the risk of stroke and all-cause mortality in patients with atrial fibrillation (CONSORT compliant)“ (**Medicine (Baltimore) 2019). Štúdia bola zameraná na skúmanie prediktívnej hodnoty CHA2DS2-VASc skóre pre celkovú mortalitu a mozgovú príhodu a poukazuje na potrebu dôkladného manažmentu komorbidít.

4. Molekulárne mechanizmy arytmogenézy a nové terapeutické ciele (základný a translačný výskum).

Pro-arytmické pôsobenie tyreoidálnych hormónov a ich klinický význam je prezentovaný v prehľadovej práci „Pro-Arrhythmic Signaling of Thyroid Hormones and Its Relevance in Subclinical Hyperthyroidism“(Int J Mol Sci 2020). Práca odráža moderné smerovanie výskumu, ktoré integruje systémové faktory, ako sú hormóny a autoimunita, do patogenézy arytmií. Autor zdôrazňuje potrebu aktívneho skríningu FP v rizikových populáciách, vrátane onkologických pacientov na supresívnej terapii a navrhuje, aby tyreoidálne hormóny slúžili ako biomarkery pre skríning a personalizovaný manažment arytmií.

Problematika kardiálnych konexínov a pannexínov ako arytmických cieľov je prezentovaná v ďalšej prehľadovej práci **„Cardiac Connexin-43 Hemichannels and Pannexin 1 Channels: Provocative Antiarrhythmic Targets** (Int J Mol Sci 2020). Autori v práci analyzujú úlohu hemikanálov konnexínu - 43 (Cx43 HCs) a kanály pannexinu-1 (Panx-1) v arytmogenéze a konštatuju, že hemikanály Cx43 a Panx-1 sú aktívne v stresových podmienkach a pôsobia prostredníctvom parakrinnej a autokrinnej komunikácie. Práca identifikuje tieto kanály ako potenciálne terapeutické ciele, zdôrazňuje potrebu vývoja špecifických inhibítorov a podporuje holistické chápanie arytmií ako výsledku interakcie elektrických, štrukturálnych a zápalových zmien na molekulárnej úrovni.

Mechanizmom antiarytmických vlastnosti kardioprotektívnych látok ovplyvňujúcich zápal a oxidačný stres je venovaná prehľadová práca **„Mechanisms Underlying Antiarrhythmic Properties of Cardioprotective Agents Impacting**

Inflammation and Oxidative Stress“ (Int J Mol Sci 2022) V práci autori analyzujú komplexné patofyziologické vzťahy medzi zápalom, oxidačným stresom a arytmogenézou, poukazujú na koncept „upstream“ terapie a rozoberajú mechanizmy, ktorými SGLT2 inhibítory, statíny a omega-3 mastné kyseliny vykazujú antiarytmické vlastnosti.

5. Inovácie v diagnostike a tvorba medzinárodných klinických štandardov.

Táto kapitola predstavuje aktivitu autora v oblasti zdokonaľovania diagnostických metód v elektrofyziológii a aktívny príspevok k formovaniu medzinárodných klinických odporúčaní.

Významu korekcie offsetu EKG signálu pre určenie lokalizácie pôvodu predčasnej komorovej ektopickej aktivity je venovaná štúdia **„The Importance of ECG Offset Correction for Premature Ventricular Contraction Origin Localization from Clinical Data**“ (Meas Sci Rev 2023). Autori skúmali vplyv dodatočnej korekcie offsetu EKG signálu viacelektródového ekg mapovania na presnosť lokalizácie pôvodu predčasných komorových kontrakcií pomocou inverznej metódy jedného dipólu a konštatuju, že zlepšenie presnosti neinvazívnej lokalizácie KES má priamy translačný potenciál, pretože môže viesť k bezpečnejším a úspešnejším ablačným procedúram a tiež k zníženiu expozície žiarenia pacientov aj operatérov.

Porovnanie metód elektrografického zobrazovania origa komorových extrasystol je prezentované v štúdii **„Comparison of dipole-based and potential-based ECGI methods for premature ventricular contraction beat localization with clinical data“** (Front Physiolol 2023). Štúdia predstavuje komplexnú komperatívnu analýzu zameranú na optimalizáciu neinvazívnej lokalizácie komorových arytmií. Štúdia, u pacientov s implantovanými resynchronizačnými (CRT) prístrojmi a spontánnymi predčasnými komorovými extrasystolami u pacientov, ktorí podstúpili rádiofrekvenčnú katétrovú abláciu, vyhodnotila a porovnávala presnosť lokalizácie miesta stimulácie, resp pôvodu KES využitím modelu založeného na jednom dipóle a modelu založeného na povrchových potenciáloch srdca. Model založený na dipóle preukázal vyššiu stabilitu a robustnosť, model založený na potenciáloch bol citlivejší na presnosť modelu trupu. Štúdia poukazuje na zmysluplnosť kooperácie biomedicínskeho inžinierstva a klinickej elektrofyziológie.

Problematike fibrilácie predsiení pri chronických koronárnych syndrómoch je venovaný editoriál **„Atrial fibrillation in chronic coronary syndromes: a neglected challenge“** (Eur Heart J 2024). Autori v článku poukazujú na nedostatočne riešený problém FP u pacientov chronickými koronárnymi syndrómami, na potrebu prehodnocovania súčasného klinického myslenia v kardiológii, zmenu paradigmy v manažmente FP u pacientov s koronárnou chorobou srdca a na potrebu zmeny od pasívneho prístupu k aktívnemu manažmentu rytmu a holistickému riešeniu komorbidít.

Manažmentu pacientov s arytmickou búrkou je venovaný klinicky konsenzuálny dokument **„Management of patients with an electrical storm or clustered ventricular arrhythmias: a clinical consensus statement of the European Heart Rhythm Association of the ESC - endorsed by the Asia-Pacific Heart Rhythm Society, Heart Rhythm Society, and Latin-American Heart Rhythm Society**“(Europace 2024) s aktívnou účasťou autora. Dokument poskytuje praktické rady pre diagnostické vyhodnotenie, akútny a dlhodobý manažment pacientov s arytmickou burkou alebo kumuláciou komorových arytmií. Dokument zdôrazňuje multidisciplinárny prístup a je najnovším a najkomplexnejším zdrojom informácii o manažmente arytmickej búrky.

Vedecké práce sú chronologicky rozdelené a korenšpondujú s cieľom a témou habilitačnej práce.

Predložená habilitačná práca MUDr. Petra Hliváka, PhD. prezentuje 13 prác, ktoré boli publikované v renomovaných karentovaných a impaktovaných časopisoch. Sumarizuje výsledky jeho dlhoročnej multidisciplinárnej vedeckej a klinickej práce v oblasti kardiológie s preferečným zameraním na oblasť arytmológie. Predložená práca demonštruje logickú líniu vývoja výskumu autora od preventívnej kardiológie a nefarmakologických intervencií, cez stratifikáciu kardiovaskulárneho rizika a klinického významu komorbidít, cez výskum molekulárnych a bunkových mechanizmov arytmogenézy s vyústením do oblasti pokročilých intervenčných metód v arytmológii. Vyvrcholením práce autora je jeho aktívna účasť v inovácii diagnostických a terapeutických metód a v spoluautorstve v medzinárodných klinických odporúčaniach a editoriáloch.

Práca prináša v rámci Slovenskej republiky niekoľko originálnych zistení a prvotín a poukazuje na vynikajúce vedecké, odborné ako aj pedagogické schopnosti

a skúsenosti MUDr. Petra Hliváka, PhD. nielen v oblasti klinickej kardiológie, ale aj vo vedecko výskumnej činnosti.

III. Otázky

1. Aký význam v manažmente arytmií prikladá autor „upstream“ terapii?
2. Aké sú najvýznamnejšie zvažované kritéria pre úspešnosť a bezpečnosť ablačných procedúr u pacientov s fibriláciou predsiení?

IV. Záver

Predložená habilitačná práca MUDr. Petra Hliváka, PhD. spĺňa v zmysle vyhlášky Ministerstva školstva Slovenskej republiky kritéria habilitačnej práce a požiadavky na vymenovanie za docenta v študijnom odbore 7. 1. 4 Vnútorné choroby.

V Prešove 1. 4. 2026

prof. MUDr. Ján Kmec PhD., MPH, FESC
Kardiocentrum FNsP J.A. Reimana Prešov a UPJŠ LF Košice
Klinika kardiológie FNsP J.A Reimana Prešov
a FZO Prešovskej univerzity v Prešove