

Oponentský posudek

disertační práce **MUDr. Martina Harazima**, studenta Doktorského studijního programu v oboru Vnitřní lékařství na I. Interní klinice Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni, na téma „Srdce v sepsi“.

Disertační práce **MUDr. Martina Harazima** je napsaná v českém jazyce, má 73 stran včetně 59 literárních odkazů a 4 příloh. 45 literárních odkazů je starších pěti let. Disertační práce vychází z komentovaného souboru 3 původních klinických prací a 1 přehledového článku. Všechny publikace jsou součástí oponovaného textu. 3 komentované původní práce byly publikovány v časopisu s IF.

1. Aktuálnost zvoleného tématu, význam pro obor

Problematika sepsí indukované kardiomyopatie („sepsis-induced cardiomyopathy“, dále SIC) je fascinujícím příběhem orgánového poškození, vyvolaného odpovědí organismu na infekci. Poprvé byla popsána Margaret Parkerovou v roce 1984 (Parker MM et al. *Ann Intern Med.* 1984;100:483-90) a hned vyvolala veliký rozruch a to z důvodu, že: 1. inotropní dysfunkce myokardu se u pacientů v septickém šoku vůbec nepředpokládala, 2. paradoxně, vyšší přežívání měli pacienti s nižší ejekční frakcí levé komory a zejména pak ti, kteří byli schopni dilatovat levou komoru, 3. dysfunkce myokardu byla reverzibilní s úpravou funkce v průběhu 5-10 dnů. V průběhu dalších let, zejména pak z důvodu eskalace používání ultrazvuku v intenzivní péči, se nálezy Margaret Parkerové potvrdili: 1. pokles ejekční frakce levé komory je u septických pacientů velice častý, 2. dilatace levé komory je projevem kompenzace s cílem zajistit dostatečný rázový a tím i minutový objem srdce, 3. problémem zůstávají pacienti neschopní diastolické relaxace levé komory (nízká diastolická poddajnost, „diastolic stiffness“) a to z důvodu klinického obrazu hemodynamické katastrofy – extrémně nízkého minutového objemu srdce v situaci extrémní systémové vazodilatace (Walley KR. *Curr Opin Crit Care.* 2018;24:292-299). Navíc standardní terapeutické intervence, jako tekutinová resuscitace a podpora katecholaminy, nejsou v této podskupině pacientů efektivní a jedinou možností, jak jim pomoci, je mimotělní podpora pomocí veno-arteriálního ECMO (Ling RR et al. *Crit Care* 2021; 25, 246).

Nejasným zůstává také mechanismus odpovědný za vývoj SIC. Literárně je diskutována celá řada fenoménů, od otoku myokardu, přes intra-myokardiální inflamaci a lokální změny intermediárního metabolismu, po adaptační hibernaci kardiomyocytů (Hollenberg, S.M., Singer, M. *Nat Rev Cardiol* 2021., 18:424–434). Jedním z potenciálních mechanismů je také nadměrná a setrvalá aktivace sympatiku, co vytváří prostor pro úvahu o systémové a myokardiální protekci pomocí β -blokátorů (Lescroart M. et al. *J Intensive Med.* 2022; 2:150-155). Animální studie přinesli v této oblasti slibné výsledky, nicméně přesvědčivé humánní studie zatím nejsou k dispozici. Z tohoto úhlu pohledu lze chápat každou aktivitu, která posouvá poznání v této oblasti kupředu, za velice přínosnou. Takovou aktivitu disertační práce MUDr. Martina Harazima nesporně představuje, a to právě z důvodu svého hlavního zaměření na použití β -blokátorů u septických pacientů.

2. Splnění sledovaných cílů práce

Autor v úvodu každého komentáře jasně zformuloval jeho cíl a zjištěné výsledky přehledně prezentoval. V diskusi byl schopen ke zjištěným výsledkům zaujmout kritický postoj a v závěru pak dát jednoznačné odpovědi na všechny předem stanovené otázky.

3. Zvolené metody zpracování

Komentované práce mají charakter meta-analýzy, retrospektivní kohortové analýzy a multicentrické retrospektivní analýzy. Všechny byly publikovány v časopisech s vysokým IF. V tomto kontextu lze nesporně považovat design studií, jejich technické zajištění, sběr dat a jejich statistické zpracování za přiměřeně studovanému problému.

4. Výsledky disertace a význam práce pro praxi

Výsledky disertační práce MUDr. Martina Harazima rozšiřují spektrum poznatků o použití β -blokátorů v sepsi.

5. Hodnocení práce, připomínky a dotazy

A. Obsahová stránka

Disertační práce je napsaná formou strukturovaných komentářů ke 3 původním klinickým pracím. Komentované práce jsou součástí oponovaného textu. V úvodu disertační práce nechybí poděkování a v závěru komentovaných studií údaje o institucionální podpoře.

K obsahové stránce nemám připomínek. K tématu obecně mám tři otázky:

1. Ve známé Morelliho studii (citace 56), srovnávající esmolol *versus* placebo u pacientů v septickém šoku, byl v obou ramenech studie použit také levosimendan (49% vs 40%, $p=0.39$). Do jaké míry mohl tento fakt ovlivnit výsledky této studie?
2. Čím autor vysvětluje větší protektivitu kardio-neselektivních β -blokátorů u septických pacientů?
3. Jaký je názor autora na použití historicky starších „kardiotonických“ intervencí u septické kardiomyopatie s nízkým minutovým objemem srdce, konkrétně infuze GIK (glukóza+insulin+kalium) a infuze lipidů?

B. Formální stránka

Po formální stránce je práce členěna standardním způsobem. K hodnocení gramatické správnosti textu nemám oprávnění. V každém případě je text práce dostatečně srozumitelným.

6. Závěr

Disertační práci MUDr. Martina Harazima **doporučuji** k obhajobě a na základě úspěšné obhajoby doporučuji udělení vědecké hodnosti Ph.D. dle platných zákonných norem.

Ostrava 7. března 2023

 MUDr. Roman Kula, CSc.
KARIM FN Ostrava