



**UNIVERZITA KARLOVA
LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI**

alej Svobody 1655/76, 323 00 Plzeň
IČO: 00216208

KLINIKA ANESTEZIOLOGIE, RESUSCITACE A INTENZIVNÍ MEDICÍNY

Přednosta: prof. MUDr. Jan Beneš, Ph.D.

Oponentský posudek

na dizertační práci:

MUDr. Martin HARAZIM

doktorand studijního programu: Vnitřní lékařství
Lékařská fakulta v Plzni Univerzity Karlovy

Téma dizertační práce:

SRDCE V SEPSI

1. Rozsah práce

Dizertační práce MUDr. Harazima má celkem 74 stran, z toho 6 stran tvoří přehled literatury (59 referencí), dále jsou součástí kopie 4 originálních prací (tři z nich se bezprostředně a jedna částečně vztahují k tématu práce, u dvou z nich uveřejněných v Q1 časopisech je MUDr. Harazim druhým autorem u zbývajících je autorem prvním). První dvě práce jsou uveřejněny v prestižních časopisech kategorie Critical care medicine (zabývají se analýzou rozsáhlé populace septických kriticky nemocných pacientů a premorbidní expozici beta-blokátorům a přehledem našich literárních znalostí k tomuto tématu). Tyto práce vznikly díky intenzivní mezinárodní spolupráci s australským pracovištěm a severoamerickou databází pacientů v kritickém stavu. Předmětem prvoautorských publikací je jednak sekundární analýza sebrané populace kriticky nemocných s cílem určení některých predikčních indikátorů mortality a jednak přehledový článek k tématu fibrilace síní u kriticky nemocných uveřejněný v českém recenzovaném periodiku. V širším slova smyslu se všechny příložené publikace váží k problematice sepse a kritického onemocnění srdce.

2. Aktuálnost zvoleného tématu

Problematika sepse, septického šoku a myokardiálního poškození a možného protektivního vlivu beta-blokátorů je již několik let významně diskutována odbornou veřejností. Práce dr. Harazima přináší důležité informace, o čemž svědčí uveřejnění v prestižních Q1 časopisech oboru a také fakt, že vzdor poměrně recentnímu datu uveřejnění (2019 a 2021) byly tyto práce již citovány 51 a 43krát podle databáze Web of Science. Téma je dobře zvoleno a jeho význam pro praxi je nesporný.



3. Cíle práce

Cílem práce MUDr. Harazima bylo studium „srdce v sepsi“, což je poměrně obsáhlé a obtížně uchopitelné téma. Doktorand se jej zhostil precizně a v rámci teoretické části seznamuje čtenáře se základní problematikou myokardiálního septického postižení. Hlavním cílem práce je ovšem potenciál beta-blokátorů (a jejich chronického užívání) jako možného protektivního faktoru. Doktorand předkládá kvalitní rešerši literatury k problematice a na podkladě vlastních dat a dat získaných ze zahraničních pracovišť využívá analýzu rozsáhlého souboru k průkazu této hypotézy. V rámci diskuze vědecky racionálně a kriticky nakládá s výsledky a jejich klinickým dopadem. Rozšíření analýzy o data jednoduše získatelného laboratorního markeru (urea) jako nezávislého prediktoru mortality pacientů v sepsi se sice může jevit jako parciálně odvádějící od tématu srdce v sepsi, ovšem ve svém důsledku je hladina dusíkatých katabolitů významným ukazatelem orgánových funkcí a tedy v přímém vztahu k výkonnosti srdce jako vitálně důležitého orgánu. Práce zcela jistě splnila požadovaný cíl a rozsah předkládané literatury a hlavně publikace dvou přehledových článků k problematice jasně prokazuje autorovu hlubokou znalost problematiky.

4. Metodika práce

Dizertační práce je formálně členěna na teoretickou část (o rozsahu 11 stran), v níž se autor věnuje problematice septického postižení srdce. Zmiňuje zde všechny zásadní, pro kliniku potřebné, údaje o prevalenci, patofyziologii, klinickém obraze a jeho diagnostice i terapeutických možnostech. Osobně se domnívám, že v rámci dizertační práce by tento teoretický úvod mohl být poněkud rozsáhlejší a hlavně v oblasti následně studované – tedy vlivu beta-blokátorů, využití katecholaminů a s nimi asociovaného myokardiálního postižení – by si zasloužil být o něco detailnější se zohledněním aktuální literatury.

V části praktické jsou uvedeny hlavní charakteristiky vlastních publikací s jejich interpretací a následně v rámci příloh jejich plné znění. Diskuze získaných dat je obsáhlá a zohledňuje základní problémy spojené s touto formou vědecké práce.

5. Výsledky dizertace a význam práce pro praxi

Výsledky dizertační práce dr. Harazima jsou významným počinem. Díky rozsáhlým analýzám, jež vznikly v rámci spolupráce s australským pracovištěm, máme v ruce poměrně významná data vedoucí k bližšímu poznání myokardiálního postižení v sepsi, jakkoli je iluzorní, že by přímým klinickým výsledkem těchto prací bylo jiné nakládání s terapeutickou skupinou beta-blokátorů jak v obecné populaci, tak u septických pacientů. V kontextu jiných studií a výsledků ostatních skupin věnujících se problematice kardiovaskulárního postižení v sepsi, nám tyto výsledky umožňují lépe pochopit tyto komplikované patofyziologické děje a ve svém důsledku mohou do budoucna přispět k lepší individualizaci orgánových podpor kritických pacientů.

6. Hodnocení práce

6.1 Obsahová stránka

Úvodní část práce je výstižná, pro rozsah dizertace poněkud strohá, ale pokrývající základní aspekty problematiky. Ve druhé praktické části jsou vloženy a komentovány publikace dr. Harazima a kolektivu.

6.2 Formální stránka

Práce je členěna standardním způsobem, obsah je ve formátu víceúrovňového číselného seznamu. Dobrou orientaci poskytuje seznam zkratk. Počet překlepů je minimální. Ve všech případech jde o detaily, které nemají vliv na obsah práce.



7. Připomínky a dotazy

1. Moje první připomínka se týká publikované studie BEAST (Critical care medicine 2021) – v této rozsáhlé analýze souboru českého a australského centra a využitím veřejně dostupné databáze kriticky nemocných pacientů ze Severní Ameriky autoři shledávají podklady pro protektivní vliv chronického užívání beta-blokátorů při následném rozvoji sepse. Vzhledem k tomu, že se jedná o práci retrospektivní, observační je k získaným výsledkům vždy nutno přistupovat s významnou pokorou a v možném rozsahu se snažit zajistit rovnoměrnost rozložení potenciálních ovlivňujících faktorů v obou populacích – tzv. propensity score matching. Z metodiky práce vyplývá, že v rámci párování byly použity následující faktory: věk, pohlaví, hmotnost při přijetí, APACHE z score a typ příslušné jednotky intenzivní péče. Jakkoli se jedná o parametry racionální, je otázkou, do jaké míry by analýza měla zhodnotit i jiné parametry, o nichž víme, že mají na klinický výstup pacientů se sepsí významný vliv - například tíže a origo sepse mohou hrát významný vliv a zohledněny nejsou. V populaci pacientů bez beta-blokátoru je významně více pacientů se septickým šokem. Citovaná vyšší hodnota parametru PaO₂/FiO₂ je jistě zcela bez vztahu k podávanému beta-blokátoru a naopak může poukázat na vyšší míru pneumonií a potažmo akutního syndromu dechové tísně a tedy i riziko umělé plicní ventilace (ta byla významně méně častá v beta-blokované populaci) a úmrtí v této populaci.
2. V posledních letech jsme se setkali opakovaně se snahou exponovat pacienty de novo beta-blokátorům ve snaze o ovlivnění hlavně kardiální morbidit (např. POISE study a jiné). Bohužel výsledkem bylo sice ochránění myokardu, ale zvýšení jiného mortalitního rizika (cévní mozková příhoda). Neobává se autor podobného osudu při snaze zavedení většího využívání beta-blokátorů u pacientů v sepsi? Jaký je názor autora na jiné metody ovlivnění srdeční frekvence (bradykardizující efekt vagové stimulace, využití ibavradinu, volba jiných vazoaktivních látek bez vnitřního chronotropního efektu atd.) s možným pozitivním dopadem na hemodynamické parametry a poškození myokardu v sepsi?
3. Autor v rámci své práce opakovaně pracuje s parametrem BUN, ten ovšem není v českém písemnictví zaveden – prosím o zvážení adekvátní české náhrady tohoto parametru.

8. Závěr

Dizertační práce MUDr. Martina Harazima „Srdce v sepsi“ jednoznačně **splňuje** požadavky kladené na dizertační práci, autor **prokázal** dostatečné tvůrčí schopnosti.

Dizertaci **doporučuji k obhajobě** a na základě úspěšné obhajoby doporučuji udělit MUDr. Martinu Harazimovi titul doktor (ve zkratce Ph.D.) dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

Plzeň 20. dubna 2023

prof. MUI
Lékařské fakulty v Plz
a Faki

JEŠ, Ph.D.
a KARIM
y Karlovy
nice Plzeň