

## Posudek disertační práce

**Název práce:** Hemoelimační metody v léčbě sepse a časně multiorgánové dysfunkce

**Autor:** MUDr. Roman Sýkora

**Oponent :** MUDr. Jan Maňák, Ph.D., Klinika gerontologická a metabolická, FN Hradec Králové

Předložené dílo se zabývá různými aspekty použití hemoelimačních metod v léčbě sepse a multiorgánového selhání a je tvořeno komentovaným souborem tří autorových experimentálních prací publikovaných v renomovaných impaktovaných časopisech. Samotná disertační práce má 46 stran vlastního textu rozšířeného o přílohy v podobě pěti publikovaných článků (tři v impaktovaných časopisech). MUDr. Sýkora je prvním autorem tří z nich, z toho se ve dvou případech jedná o originální sdělení. Text práce je doložen čtyřiceti citacemi ze současného světového písemnictví.

Těžištěm disertační práce jsou tři studie, jež řeší problematiku

1. použití vysokoobjemové hemofiltrace v léčbě septického šoku
2. použití plazmafiltrace spojené s adsorpcí v septickém šoku
3. antikoagulace pomocí regionálního ochlazení v mimotělním okruhu kontinuálních hemoelimačních metod .

Aktuálnost zvoleného tématu

Ve všech třech případech se jedná o témata vysoce aktuální a široce v odborné veřejnosti diskutovaná.

1. Dávka dialýzy a oprávněnost tzv. nonrenální indikace k hemoelimačním metodám je předmětem několika nedávno publikovaných studií, jež přinášejí rozporné výsledky a další, velká klinická multicentrická studie je ve stadiu zpracovávání výsledků. Experimentální data na modelu jenž věrně simuluje klinickou situaci jsou velmi cenným příspěvkem k této problematice.
2. Plazmafiltrace spojená s adsorpcí je nová a v kontextu léčby sepse dosud nepoužívaná metoda. Existují dobré teoretické předpoklady, že její užití v této indikaci by mohlo přinést užitek, chybějí však experimentální data na kvalitním, klinicky relevantním modelu.
3. Přestože kontinuální hemoelimační metody jsou široce používány v praxi, existuje jen omezený rejstřík způsobů jak zabránit srážení krve v mimotělním okruhu. Metoda regionální antikoagulace, jež se v principu liší od všech dosud používaných je velmi aktuálním a žádaným příspěvkem k dané tematice.

Použité metody

Ve všech třech studiích zvolil autor metodu pokusu na zvířeti. Zvláštní pozornost byla věnována klinické relevanci každého modelu, tj. věrnosti, s níž model napodobuje odpovídající klinickou situaci. Z těchto důvodů byl zvolen pokus na velkém zvířeti, praseti, a model fekální peritonitidy svou genezí i časovým rozvrhem věrně kopíruje reálný klinický průběh onemocnění. Vzniklá těžká sepse a následný septický šok je mapován od klinicky široce zavedených metod jako je globální hemodynamika a biochemické a hematologické parametry až po úroveň perfuze a metabolismu jednotlivých orgánů, poruch mikrocirkulace, energetického metabolismu, oxidativního stresu, endoteliální a koagulační dysfunkce. Práce týkající se regionální antikoagulace mimotělního okruhu ochlazením také užívá modelování na praseti a stejně jako obě předchozí práce vychází z přesného napodobení klinické reality.

Ve všech třech případech je koncept pokusů velmi jasný, metodika velmi pečlivě a originálně zpracována a tvoří tak robustní základ pro důvěryhodnost naměřených dat.

Výsledky všech tří studií jsou po stránce formální přehledně zpracovány do tabulek a grafů uvedených v publikovaných pracech.

Obsahově jsou získaná data velmi zajímavá a originální.

1. Autor s výjimkou dávky noradrenalinu potřebné k udržení adekvátního středního arteriálního tlaku nenalezl podstatné rozdíly na nejrůznějších úrovních patofyziologických poruch v septickém šoku mezi léčbou standardní a vysokoobjemovou hemofiltrací.
2. Podobně nebyl nalezen žádný příznivý efekt plazmafiltrace spojené s adsorpcí na rozvoj septického šoku a multiorgánové dysfunkce, naopak bylo prokázáno zhoršení některých dílčích parametrů.
3. Autor se spolupracovníky prokázali, že metoda regionálního chlazení hemoeliminačního okruhu je technicky proveditelná a vede k žádoucímu udržení průchodnosti okruhu.

Diskuse a závěry všech studií jsou vedeny velmi kriticky, se zjevnou velmi dobrou znalostí současné úrovně vědomostí v dané problematice. Autor střizlivě a zcela adekvátně hodnotí výsledky vlastních studií v kontextu světového písemnictví.

Klady předložené práce spočívají v případech všech tří studií především v originální, naprosto jasně formulované hypotéze na jednoznačně aktuální téma, jež je zpracována na pečlivě zvoleném a precizně realizovaném modelu, v přehledně prezentovaných výsledcích s jasným, dobře v diskusi zpracovaným závěrem.

Praktická aplikovatelnost experimentálních dat pocházejících ze zvířecích modelů je z principu omezená. Poskytují však neocenitelné poznatky týkající se patofyziologie modelovaných jevů a léčebných postupů a stávají se tak dobrým základem pro případné následné klinické studie. Práce dr. Sýkory všechny jmenované aspekty bezezbytku naplňují.

Publikace výsledků je velmi dobře vyvážená: originální práce jsou publikovány v kvalitních mezinárodních periodících s vysokým impakt faktorem, zatímco dvě přiložené přehledné práce popisující současný stav vědomostí jsou otištěny v domácích časopisech pro potřeby české odborné veřejnosti.

Dovoluji si položit autorovi tři doplňující dotazy:

1. Práce autorů Formica et al. týkající se klinického užití plazmafiltrace s adsorpcí uvádí trend k vzestupu destiček, což je v rozporu s vašimi výsledky. Existuje vysvětlení?
2. Lze výsledky prací na toto téma extrapolovat na jiné komerčně dostupné systémy (MARS, Prometheus)?
3. Jaký je význam stanovení neuropeptidu Y a vazoaktivního intestinálního peptidu v sepsi?

Domnívám se, že předložená práce dr. Romana Sýkory je svou kvalitou obsahovou i formální vyjimečná a jasně dokumentuje jeho schopnost vědecky pracovat.

Práci MUDr. Romana Sýkory jednoznačně doporučuji k obhajobě.

MUDr. Jan Maňák, Ph.D.

V Hradci Králové 29.10.2008