

Přednosta: prof. MUDr. Tomáš Vymazal, Ph.D., MHA
Vrchní sestra: Mgr. Taťána Maňasová
tel: 22 443 5401, 5402 fax : 22 443 5420

Děkanát 2. LF UK
Oddělení Ph.D. studia
k rukám paní Mgr. Pavly Zídkové
V Úvalu 84
15006 Praha 5 - Motol

Praha, 2024

Oponentský posudek dizertační práce:

MUDr. Jan Šípek: Farmakokinetický profil a výskyt nežádoucích účinků levobupivacainu během kontinuální kaudální analgezie u novorozenců

Byl jsem pověřen (viz příloha) vypracováním oponentského posudku dizertační práce, kterou předložil MUDr. Jan Šípek v rámci ukončení doktorského studijního programu Experimentální chirurgie na Klinice anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 2. lékařské fakulty UK ve Fakultní nemocnici v Motole. Byl mi předložen autoreferát práce i práce samotná. Autoreferát i dizertační práce splňují všechny požadované formální předpoklady. Práce je řádně svázaná, obsahuje 58 stránek vlastního textu, je doplněna seznamem používaných zkratk a rozsáhlé relevantní literatury. Seznam použité literatury obsahuje celkem 276 položek. Citace jsou vhodně použity a odrážejí péči, kterou doktorand zvolenému tématu věnoval. Přílohy jsou 3 kopie publikovaných prací k tématu se vázících, z nich 2 v časopise s IF, 1 v tuzemském řádně recenzovaném periodiku. Přílohou je i tématicky související přehledový článek publikovaný v recenzovaném časopise. Je uveden používaný skórovací systém hodnocení bolesti či dyskomfortu u novorozenců a kopie informace pro rodiče/zákonné zástupce i navazující informovaný souhlas. Dizertační práce je psána srozumitelnou češtinou, s minimálními překlepy. Statistické hodnocení experimentálních výsledků používá přiměřené metody a je na vysoké úrovni.

Zvolené téma je mimořádně aktuální a obtížné. Problematika novorozenců není v odborném oborovém písemnictví pojednávána příliš často. Novorozenci jsou operováni ze specifických indikací, prakticky jsou prováděny jen neodkladné a urgentní výkony. Tomu odpovídá i perioperační péče. Techniky místního znečítlivění či analgezie jsou užívány vzácně. Legislativní i další praktické překážky prakticky znemožňují provedení randomizovaných kontrolovaných studií. Možné extrapolace ze zjištění u dospělých pacientů

jsou nepřesné a původní data jsou omezená. Další problémy přináší limitace odběrů krve k případným biochemickým vyšetřením, kdy je nutno užívat mikrometody – nikoliv rutinní postupy. U nespolupracujícího novorozence jsme odkázáni na pozorování ošetřujícími zdravotníky. S těmito potížemi se kolega Šípek vyrovnal, byť to nutně vedlo ke snížení počtu zkoumaných subjektů. Jeho práce má prospektivní observační charakter. V její první části je uveden historický vývoj analgetických postupů u novorozenců, jsou uvedeny možnosti a výhody regionálních technik. Popsán je vliv zralosti orgánových systémů na farmakodynamiku i farmakokinetiku podaných léčiv. Je zdůvodněna volba levobupivakainu, jeho specifické chování u novorozenců a možné vedlejší nežádoucí účinky, jejich detekce a řešení následků.

Samotná práce se opírá o dříve v časopise s IF publikovanou studii LEVON. Jejím cílem bylo pozorováním výskytu komplikací a možných nežádoucích účinků v dlouhodobé perspektivě 1/ určit bezpečnost analgetické techniky, 2/ měřením volného i celkového l-bupivakainu v plazmě vyloučit kumulaci k toxickým hodnotám a 3/ určit vzájemný vztah plazmatické koncentrace volného a celkového l-bupivakainu během kontinuálního kaudálního epidurálního užití. Provedení práce samotné dokumentuje pečlivost autora a respekt ke správné klinické praxi. Metoda analgezie byla použitými metodami sledována účinnou a bezpečnou – 3 nezávažné komplikace neměly přímou souvislost s používanou metodou. Znamky toxicity nebyly zjištěny. Laboratorně nebyla detekována kumulace l-bupivakainu. Hodnoty koncentrací volného a celkového l-bupivakainu je však obtížné interpretovat. Pozitivní závislost byla zaznamenána po 36 hodinách a po 72 hodinách již nabyla charakteru přímé lineární závislosti. Velká variabilita je však nesporná a tak autor upřednostňuje – přes praktické obtíže v praxi – k detekci toxicity i kumulace měření hladin volného l-bupivakainu. Závěry autora z vlastních zjištění shledává oponent opodstatněné a střízlivé.

Oponent má 2 dotazy:

- 1) Lze na základě získaných poznatků prohlásit, že dosavadní doporučované omezení užití kontinuální epidurální analgezie u novorozenců na 48 hodin lze pominout a je tak možné – za dodržení určitých kautel – i delší použití?
- 2) Jak vidíte možnost kontinuálního užití lokálních anestetik esterové povahy? Mohly by být bezpečnější?

Dle oponenta práce MUDr. Jana Šípka splňuje veškeré požadavky na dizertační práci a je vhodná k obhajobě. Práce jednoznačně prokazuje předpoklady autora k samostatné vědecké práci a doporučuji udělení titulu Ph.D.

Prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc., MBA
Děkan FZS TU v Liberci
Em. přednosta KARIM 2. LF UK ve FN Motol
Em. vedoucí KAİM IPVZ Praha

příloha