

## Oponentský posudek

Disertační práce: **Vliv časně antikoagulační terapie na přežití pacientů s náhlou zástavou oběhu při akutním infarktu myokardu**

Předkladatel: MUDr Jiří Knor

Oponent: MUDr Ivan Herold, CSc.

MUDr Jiří Knor předložil disertační práci **Vliv časně antikoagulační terapie na přežití pacientů s náhlou zástavou oběhu při akutním infarktu myokardu**.

Práce má rozsah 97 stran, standardně svázána zahrnuje 93 literárních odkazů, 29 není starší než 5 let (celkem 11 autocitací, 7x jako první autor). Obsahuje 15 grafů, 14 ilustračních obrázků, 7 tabulek a seznam zkratk. Přiložen je seznam vlastních publikovaných prací, z nichž 13 je ve vztahu k tématu disertace. Jedna autorova práce, shodná tématem disertace, byla publikována v časopise s IF, další čtyři práce byly publikovány v časopise s IF s jeho spoluautorstvím. Dokládá to dlouhodobý konzistentní zájem o problematiku neodkladné resuscitace v přednemocniční péči.

Resuscitační postupy zásadním způsobem mohou ovlivnit výsledek nemocniční léčby pacientů s náhlou zástavou oběhu (NZO). Studium účinnosti a bezpečnosti antikoagulační terapie UF heparinem NZO (při AIM) zahájené již v přednemocniční fázi je originální téma z oblasti *orphan drugs* – většina prací, zabývajících se touto problematikou- je zaměřena na **léčbu akutního koronárního syndromu (ACS)** mimo rámec NZO, na **kombinovanou antitrombotickou léčbu** hospitalizovaných pacientů se **STEMI**, případně **indikace LMWH**. UF heparin je uveden v doporučeních České kardiologické společnosti (ACS se STEMI) a v dokumentu z roku 2007 Doporučení společnosti urgentní medicíny a medicíny katastrof.

V úvodu se autor věnuje historickým aspektům KPR, epidemiologii NZO a organizaci přednemocniční péče, se zaměřením na primární, resp. a sekundární úspěšnost rozšířené KPR (obnovu spontánní cirkulace a dimise z nemocnice se dobrým neurologickým výsledkem – tzv. CPC 1,2). Autor prezentuje zkušenosti z organizace přednemocniční péče s funkčním moderním systémem rendez vous a TANR. Detailně se zabývá patofyziologií poresuscitačního syndromu (PCAS) a možnostmi jeho ovlivnění. Rozsáhle je pojednána etiopatogeneze PCAS, se zaměřením na problematiku mikrocirkulace, myokardiální dysfunkce a systémové zánětlivé odpovědi. Antihemostatické terapii, která je předmětem vlastní výzkumné práce se autor věnuje detailněji v kapitole 2.4. a dává správně do souvislosti poruchu endotelu s narušením hemokoagulační rovnováhy. Zmiňuje systémovou trombolýzu fibrinolytiky, antiagregační léčbu lysinsalicylátem a především UH heparin. Tato část práce je stěžejní pro následně formulované hypotézy týkající se **antikoagulační léčby UH heparinem** (bezpečnosti, účinnosti, vlivu na plicní perfúzi) a **spolehlivosti diagnostiky netraumatické NZO (především AIM)** v přednemocniční péči v rámci komplexních resuscitačních postupů při NZO s podezřením na AIM. Zvláštní pozornost je věnována komplexní monitoraci při NZO, kdy standardní 12 svodový EKG záznam je doplněn o integrovaná o

data získaná monitorací ETCO<sub>2</sub> a SpO<sub>2</sub>. V závěru jsou uvedeny nové postupy neodkladné resuscitace (léčebná hypotermie) a je zdůrazněn význam komplexní neinvazivní monitorace kardiorepiračních funkcí již v přednemocniční péči. Práce je napsána srozumitelně, jazyková úroveň je rámcově přijatelná a vyjadřování koncise.

#### **Aktuálnost zvoleného tématu**

Výzkum v přednemocniční péči, resp. vztah její kvality k výsledkům nemocniční péče u resuscitovaných pacientů je aktuální. Jde o oblast, kde je organizace výzkumu obtížná. Problémem jsou **etické aspekty** (informovaný souhlas), **diagnostické obtíže** (omezené diagnostické prostředky v krátkém čase) a většinou **nízký rekrutment** do studií tohoto typu. Získaná data jsou cenná, výjimečná a poučná - jakkoliv je z dnešního pohledu použití UF heparinu mimo rámec ACS/STEMI diskutabilní a v současných doporučeních ERC z roku 2010 není uvedeno. Autor prokázal i ve složitých podmínkách přednemocniční péče exaktně sledovat parametry fyziologických funkcí a získané informace dát do korelace s pozdějšími údaji během hospitalizace (neurologický outcome, klinická diagnostika, sekční nálezy). Závěry práce i při nepotvrzení hypotézy příznivého vlivu UF heparinové léčby, jsou pro praxi přínosné. Ukázaly na prospěšnost komplexního monitorování kardiorepiračních funkcí ke sledování účinnosti resuscitace.

Téma **bezpečnosti antikoagulační léčby** je zvoleno oprávněně. Přínos antihemostatické léčby ACS, samotné nebo v kombinaci s dalšími postupy, je ale obtížné jednoduše promítnout do scénáře NZO (s AIM). Současná doporučení Evropské resuscitační rady (ERC) z roku 2010 se problematice léčby samotným UF heparinem vyhýbají a uvádějí jen kombinaci UF heparinu s fibrinolyzou nebo ASA při nestabilní angině nebo STEMI. Zmiňují rizika krvácivých komplikací a návaznost na další antitrombotickou léčbu při PCI. Autor zmiňuje ojedinělé dvě kasuistiky, potenciálně embolizační příhody, tedy jiné situace, než NZO s AIM. Léčba UF heparinem je ale jednoduchá, při jejím použití je k dispozici antidotum. Účinná antihemostatická léčba při správné indikaci může mít potenciálně jak krátkodobý benefit (primární efekt-obnovení ROSC), tak i vést ke zlepšení neurologického outcome. Úskalím bývá riziko krvácivých komplikací, relativně slabší nepřímý antitrombotický účinek UF heparinu, neprokázaný vliv na nemocniční outcome a možnost interakcí s následnou léčbou LMWH v nemocnici, např. při koronárních intervencích.

Druhým aktuálním tématem je **oblast komplexního neinvazivního sledování kardiorepiračních funkcí (EKG, SPO<sub>2</sub> a ETCO<sub>2</sub>)**. Autor zavedl metodu, která sama o sobě zlepšila kvalitu poskytované péče v PNP a to je nejcennější.

#### **Splnění cíle disertace**

Disertace splnila stanovené cíle. Autor dokázal schopnost jasně formulovat hypotézy, stanovit cíle studie a výsledky podrobit statistické analýze. Závěry práce daným cílům odpovídají. Získané údaje jsou především z metodologického hlediska pro praxi cenné. Výsledky potvrdily dvě ze čtyř hypotéz (bezpečnost UF heparinu a míru spolehlivosti stanovení dg netraumatické příčiny NZO), neprokázaly ale přímý vliv intervence na monitorované kardiorepirační funkce a neurologický outcome. Absence

komplikací může být ovlivněna jak autor sám udává malým počtem pacientů, a generalizace výsledků je proto obtížná. Malý počet může být příčinou i úplné absence krvácení v obou sledovaných skupinách. Totéž se týká spolehlivosti dg. netraumatické NZO. V PNP kromě EKG s obrazem STEMI nelze většinou spolehlivě vyloučit jinou příčinu netraumatické NZO (např. krvácení do GIT, aneurysma aorty, krvácivé cévní mozková příhoda), kde může být plná UF heparinizace riskantní. Data uvedená v disertaci mají význam jak pro další rozvoj poznání PCAS a výzkum v medicíně urgentních stavů. Vedou k pozitivnímu ovlivnění praxe komplexního monitorování v přednemocniční péči. Téma i úroveň zpracování odpovídá účelu, pro který byla sepsána, stejně tak i době, kdy byla data sbírána (2004-2006).

#### **Metoda zpracování:**

Otevřená studie proběhla v souladu s Helsinskou deklarací a sledovala outcome léčby v PNP při hospitalizaci. Vylučovacími kritérii byla traumata, krvácení nebo jiná neinfarktová etiologie. Není úplně zřejmé, jak probíhala randomizace na místě zásahu. Etické aspekty studie limitující provádění podobných studií odpadly, protože studii schválila etická komise. Přednemocniční rámec protokolu studie nezahrnoval bližší diagnostiku AIM (STEMI, non STEMI) a krvácivé komplikace během hospitalizace a následné antitrombotické intervence (LMWH, fibrinolytika, ASA, clopidogrel). Metodika zahrnovala komplexní monitoraci (EKG, SPO2 a ETCO2) s integrací údajů na jednom záznamu. Ze 141 vybraných kandidátů bylo randomizováno celkem 88 pacientů do 2 skupin - v jedné byl podán heparin, v druhé nebyl heparin použit. Po ukončení ACLS a určení typu NZO (AIM a non AIM) byli dále sledováni jen pacienti s NZO (AIM) ve H (UF heparin, n=30) a bez heparinizace C (kontrolní, n=33). Byly sledovány časové údaje podle usteinského protokolu (vznik NZO, zahájení KPR, délka do ROSC a příjem do ZZ).

#### **Komentář**

Během tříleté studie (2004-2006) bylo randomizováno 88 (62,4%) z 141 pacientů splňujících vstupní kritéria, po vyloučení pacientů s časným ROSC a nekompletní monitorací. Dvacet pět již randomizovaných pacientů, u nichž AIM nebyl nepotvrzen, nebylo dále analyzováno (11 heparinizovaných, 14 neheparinizovaných), což je z hlediska sledování komplikací heparinové léčby škoda. Celkový počet randomizovaných pacientů, jimž byl heparin podán bylo 41, ale dále sledováno bylo jen 30 pacientů ve skupině H (73, %). Práce zkoumala vliv intervence na:

1) krvácivé komplikace, 2) mortalitu a výsledek po 3 měsících (CPC 1,2), 3) úroveň plicní a periferní perfúze, 4) spolehlivost klinické dg. (podle klinického nebo sekčního vyšetření).

U sledovaných pacientů nebyl výskyt krvácení pozorován (hypotéza 1), v 3 měsíční mortalitě a v neurologickém výsledku (CPC 1,2 vs 3,4) nebyly zjištěny rozdíly (hypotéza 2) a nebyl potvrzen příznivý vliv heparinu na plicní (ETCO2) a periferní perfúzi (SpO2) (hypotéza 3). Správná dg AIM jako příčiny netraumatické NZO byla určena jen na základě klinického vyšetření v bezvědomí v 71%, bez rozdílu mezi oběma skupinami (hypotéza 4). Autor nesledoval, jak probíhala intervenční terapie po přijetí po 24 hod (počet koronárních intervencí, další antitrombotická terapie).

Autor prokázal non-inferioritu UH heparinu při NZO s předpokládaným AIM (ROSC a neurologického výsledku po 3 měsících). Velikost souboru a neexistence komplikací ve studii generalizaci závěru o bezpečnosti neumožňuje, zejména není-li znám výskyt komplikací v části randomizovaných, ale dále nesledovaných pacientů. Oprávněně doporučuje antitrombotickou intervenci až po ROSC, natočení 12 svodového EKG a stanovení příčiny NZO. Zdůrazňuje bezpečnost, jednoduchost a spolehlivost určení AIM (netraumatické příčiny) jako příčiny NZO. Hlavním pozitivním výsledkem je doložení proveditelnosti komplexní monitorace, včetně ETCO2 k určení efektivity resuscitace a obnovení ROSC.

#### Připomínky:

Upozorňuji na některé významné práce se vztahem k tématu ACS (např. Nolan, *Resuscitation* 2010, Eikelboom *Circulation* 2005, Zeimer *Tromb Haemost* 2008, Wallentin, *Circulation* 2003) o ACS a možnostech léčby ACS dalšími antitrombiny (jako LMWHM, fondaparinuxem nebo bivalirudinem a kombinace s dalšími antiagreganci).

#### Otázky:

- 1) Jak probíhala vlastní randomizace na místě zásahu?
- 2) Je znám podíl vybraných kandidátů pro randomizaci z celkového počtu NZO ve sledovaném období?
- 3) Je znám počet následných PCI intervencí v obou skupinách po přijetí do nemocnice a návaznost antihemostatické léčby v nemocnici, případně výskyt krvácivých komplikací?

#### Závěr:

Autor prokázal dobrou orientaci ve zkoumané oblasti, schopnost jasně formulovat pracovní hypotézy a stanovit cíle výzkumu. Provedl rozbor výsledků a k získaným výsledkům doložil rozsáhlou diskusi. Výsledky práce daným cílům odpovídají a jsou dobrým východiskem pro další studium této problematiky.

Závěrem konstatuji, že v disertační práci MUDr. Jiří Knor prokázal tvůrčí schopnosti a práci doporučuji k obhajobě podle § 47 VŠ zákona 111/98 Sb. Práce splňuje veškeré požadavky standardně kladené na disertaci v daném oboru.

MUDr. Ivan Herold, CSc.,

Primář ARO

Oblastní nemocnice Mladá Boleslav, a.s., Nemocnice středočeského kraje

V. Klementa 147, 293 01 Mladá Boleslav

ivan.herold@onmb.cz

4.3.2012

