

INSTITUT KLINICKÉ A EXPERIMENTÁLNÍ MEDICÍNY

Klinika Anesteziologie a Resuscitace

Přednosta: MUDr. Tomáš Kotulák

Vídeňská 1958/9

140 21 Praha 4 – Krč

Vážený pan

Prof. MUDr. Jaroslav Pokorný, DrSc.

Předseda OR studijního programu Fyziologie a patofyziologie člověka

3. lékařská fakulta University Karlovy v Praze

Ruská 87

100 00 Praha 10 – Vinohrady

Praha 21. 3. 2012

Věc: Oponentský posudek Kandidátské disertační práce MUDr. Jiřího Knora

„VLIV ČASNÉ ANTIKOAGULAČNÍ TERAPIE NA PŘEŽITÍ PACIENTŮ S NÁHLOU ZÁSTAVOU OBĚHU PŘI AKUTNÍM INFARKTU MYOKARDU“

Předkládaná kandidátská disertační práce má rozsah 82 stran textu, 14 obrázků, 15 grafů, 7 tabulek a 1 přílohy. Práce je doplněna 93 citacemi vesměs aktuální literatury a seznamem 35 publikací doktoranda, z nichž 5 bylo publikováno v časopisech s IF.

Autor má rozsáhlé zkušenosti s resuscitační péčí a zvolil si téma odpovídající svému odbornému zaměření a charakteru vlastního pracoviště.

Téma disertační práce považuji za vysoce aktuální a odborně přínosné. Šokový stav, vyvolaný zástavou cirkulace s poruchou mikrocirkulace, následovaný uniformní reakcí organismu na primární inzult (SIRS), zprostředkovaný aktivací nespecifické vrozené imunity (poresuscitační syndrom), vede k aktivaci koagulační kaskády bez odpovídajícího zvýšení fybrinolytické aktivity. Rozvoj disseminované intravaskulární koagulopatie spolu s aktivací fagocytů, komplementu, tvorbou primárních prozánětlivých mediátorů (např. TNF, IL-1, ...) a následným vyplavením sekundárních mediátorů (např. cytokiny, PG, PAF, ICAM, ...), vede k další poruše mikrocirkulace, poškození tkání a orgánů s rozvojem jejich dysfunkce až selhání (MODS/MOF). Snaha o blokádu tvorby trombinu, ústředního koagulačního faktoru, který je současně mostem k aktivaci prozánětlivé kaskády, se proto jeví jako logické a patofyziologicky žádoucí.

Cíle disertace si autor stanovil ve čtyřech oblastech. 1. Prokázat, že podání heparinu je bezpečné a nezvyšuje pravděpodobnost vzniku krvácivých komplikací při náhlé zástavě oběhu pro akutní infarkt myokardu během neodkladné resuscitace a v časném poresuscitačním období. 2. Prokázat pozitivní vliv heparinu podaného v přednemocniční fázi během neodkladné resuscitace na obnovu hemodynamicky významné spontánní akce srdeční (ROSC) a kvalitu přežití snížením neurologického postižení pacientů po úspěšné neodkladné resuscitaci. 3. Prokázat pozitivní účinek heparinu podaného během neodkladné resuscitace na plicní a periferní mikrocirkulaci (reperfuzní trauma) zvýšením pravděpodobnosti dosažení ROSC. Prokázat možnost hodnocení závažnosti reperfuzního traumatu sledováním hodnot  $pETCO_2$  a  $SpO_2$ . 4. Potvrdit vysokou míru spolehlivosti stanovení příčiny netraumatické náhlé zástavy oběhu již v primárním kontaktu s pacientem.

Disertační práce je uvedena historickým přehledem vývoje neodkladné resuscitace. Následuje definice neodkladné resuscitace a vysvětlení důležitých pojmů v řetězci přežití. Dále je uvedena organizace péče o pacienty se zástavou oběhu, která dokresluje prostředí výběru sledovaného souboru nemocných. Nakonec je uveden přehled současných znalostí patofyziologie srdeční zástavy a poresuscitačního syndromu (PCAS). V textu je několik nepřesností. V kapitole o kyslíkové léčbě je  $CaO_2$  prezentováno jako parciální tlak kyslíku v arteriální krvi. Ve skutečnosti se jedná o obsah kyslíku v arteriální krvi ( $18,1 \text{ ml O}_2 / 100 \text{ ml krve}$ ), který na parciálním tlaku kyslíku závisí, ale současně i na koncentraci hemoglobinu, jeho saturaci a podílu kyslíku fyzikálně rozpuštěném v krvi, jak dokládá rovnice uvedená rovněž v textu. Dále označení Q pro tepový objem je také netradiční, obvyklé bývá označení SV (stroke volume). Dodávka kyslíku do tkání je pak součinem minutového srdečního výdeje a obsahu kyslíku v arteriální krvi  $DO_2 = CO \times CaO_2$ .

Celkově však celá kapitola shrnuje přehledně a výstižně současný stav znalostí o sledované problematice a poskytuje dobrý přehled o jednotlivých složkách poresuscitačního syndromu.

Vlastní sledování je provedeno na základě výsledků získaných od nemocných, kteří podstoupili přednemocniční neodkladnou péči ve spádové oblasti Zdravotnické záchranné služby hlavního města Prahy v období od ledna 2004 do prosince 2006. Zařazení byli pacienti s mimonemocniční náhlou zástavou oběhu (OHCA), u nichž byla zahájena kardiopulmonální resuscitace (KPR) s protokolárně definovaným postupem a monitorací. Předpokládanou příčinou zástavy oběhu byl akutní infarkt myokardu (AIM). Vyloučeni byli nemocní se známkami krvácení anebo traumatu. Do studie bylo zařazeno 141 potenciálních kandidátů, z nichž 88 bylo randomizováno k podání či nepodání heparinu v průběhu KPR. U 63 z nich byl následně potvrzen AIM.

Získané výsledky přinášejí zajímavé údaje a svědčí o dlouhodobé zkušenosti autora s neodkladnou přednemocniční péčí. Výsledky byly zpracovány za použití standardních statistických metod. Uvedení výsledků v tabulkách a grafech je přehledné, srozumitelné a jednoznačné.

Základním poznatkem práce je zjištění, že podání heparinu v dávce 10 000 I.U. v průběhu KPR u dospělých při zástavě oběhu pro suspektní AIM je bezpečné z hlediska potenciálního nebezpečí masivního krvácení. Sdělení je o to významnější, že podobná studie dosud nebyla publikována. Druhý cíl práce, průkaz pozitivního vlivu heparinu na ROSC a snížení neurologického deficitu po úspěšné KPR, se nepodařilo prokázat. Příčin může být více. Jednou z možností je nedostatečná distribuce heparinu v průběhu KPR, dále jednotná dávka 10 000 I.U. u různých váhových skupin nemusí být vždy dostatečná. Ideální by byla možnost sledovat účinnost heparinizace stanovením aPTT, třeba až při přijetí do nemocnice. Třetí cíl práce, průkaz pozitivního vlivu heparinu podaného během KPR na

periferní a plicní mikrocirkulaci, se rovněž neprokázal. Příčiny budou pravděpodobně stejné jako u předchozí hypotézy. Vysoce zajímavé je však zjištění, že hodnota pETCO<sub>2</sub> má vysokou výpovědní hodnotu o efektivitě nepřímé srdeční masáže, bez ohledu na podání heparinu, a může sloužit i jako prognostické hledisko v průběhu KPR a významně pomoci při rozhodování o případném pokračování protražované KPR. SpO<sub>2</sub>, metoda v klinické praxi mnohem rozšířenější, je v této indikaci méně spolehlivá. Toto zjištění jistě nezůstane bez klinické odezvy a bude brzy zohledněno v nových doporučeních pro vedení rozšířené neodkladné resuscitace. Čtvrtý cíl práce, potvrdit vysokou míru spolehlivosti stanovení příčiny netraumatické náhlé zástavy oběhu již v primárním kontaktu s pacientem, se zdařil, ale výsledek je ovlivněn epidemiologií AIM, který je nejčastější příčinou náhlé zástavy oběhu.

Farmakologické intervence ovlivňující příčiny zástavy oběhu i následné poresuscitační děje jsou nedílnou součástí KPR. Hledání nových postupů zvyšuje účinnost neodkladné KPR a omezuje nepříznivé důsledky poresuscitačního syndromu. Antikoagulační léčba heparinem mezi tyto postupy teoreticky patří a potvrzení v klinické praxi je pravděpodobně otázkou času a především dalších studií. Důležitý je rovněž výběr nemocných, kterým tuto léčbu poskytnout. Ve sledovaném souboru byla jiná příčina náhlé zástavy cirkulace než AIM zjištěna u 25 nemocných z celkového počtu 88. Převažující příčinou náhlé zástavy cirkulace u těchto nemocných byla plicní embolie nebo dekompenzovaná CHOPN. Podání antikoagulační léčby u těchto nemocných je rovněž žádoucí. Nejrizikovější skupinou z hlediska časné diagnózy a rozhodnutí o podání antikoagulační léčby v průběhu KPR budou pravděpodobně nemocní s netraumatickým krvácením, především pak do CNS.

Závěrem hodnocení bych si dovolil položit autorovi tyto otázky:

- 1) Zda existují u nemocných s asystolií jiné možnosti ovlivnění srdeční činnosti než nepřímá srdeční masáž, např. transtorakálním nebo taransesofageálním pagingem. Neměla by být antikoagulace u těchto nemocných teoreticky vyšší?
- 2) Zda u nemocných s terapeutickou hypotermií sledovali koagulační parametry a hodnotili stupeň poruchy koagulace ve vztahu k tělesné teplotě. Není jedním z protektivních účinků hypotermie právě ovlivnění koagulace?
- 3) Zda lze při primárním kontaktu s nemocným s netraumatickou náhlou zástavou oběhu spolehlivě identifikovat pacienty se spontánním krvácením do CNS.

Cíl práce byl splněn a autor definuje zásadní výstupy pro praxi. Předkládaná disertační práce, přestože nepotvrdila všechny vytčené cíle, přináší pro praxi důležité poznatky. Podání heparinu v dávce 10 000 I.U. v průběhu KPR u nemocných s netraumatickou náhlou zástavou oběhu je bezpečné. Zatím nepřineslo předpokládané klinické účinky u sledovaného souboru nemocných. Kontinuální měření pETCO<sub>2</sub> během neodkladné KPR je důležitým prognostickým ukazatelem. Výpovědní hodnota měření SpO<sub>2</sub> pro objektivizaci neodkladné KPR je nižší než měření pETCO<sub>2</sub>.

Kandidátská disertační práce, podle mého názoru, splňuje podmínky pro udělení titulu PhD. MUDr. Jiřímu Knorovi.

  
MUDr. Aleš Březina, CSc.