

O p o n e n t s k ý p o s u d e k disertační práce

Název práce: Vliv inhalačních a intravenózních anestetik na odolnost srdečního svalu k nedostatku kyslíku.

Školitel Pirk, Jan; školitel konzultant Ošťádal, Bohuslav.

Autor práce: MUDr. Hynek Říha

Pracoviště: Univerzita Karlova v Praze, 1. Lékařská fakulta, Praha

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Školitel: Prof. MUDr. Jan Pirk, DrSc.

Školitel konzultant: Prof. MUDr. Bohuslav Ošťádal, DrSc.

Oponent: Prof. MUDr. Vladimír Geršl, CSc.

Ústav farmakologie, Lékařská fakulta v Hradci Králové UK v Praze, 500 38 Hradec Králové

Předložená disertační práce MUDr. H. Říhy „Vliv inhalačních a intravenózních anestetik na odolnost srdečního svalu k nedostatku kyslíku“ má rozsah 128 stran.

Po obsahu následuje seznam zkratk, úvod, literární přehled, cíle a hypotézy disertační práce, materiál a metody, výsledky, diskuse, souhrn, použitá literatura a seznam vlastních publikací autora se vztahem k disertační práci. Součástí textu je 8 obrázků, 9 tabulek, a 14 grafů. Seznam použité literatury zahrnuje celkem 278 citací (včetně více než 1/4 recentních publikací z posledních 5 let).

V literárním přehledu se autor věnuje zejména problematice ischemicko-reperfučního (I/R) poškození myokardu (z hlediska funkčních, anatomických, celulárních a subcelulárních změn v myokardu ischemickém, změn vyvolaných reperfuzí a I/R poškození myokardu v perioperačním období). Dále se zabývá otázkou protekce myokardu před I/R poškozením (ischemický preconditioning, postconditioning), vlivu inhalačních a intravenózních anestetik na I/R poškození myokardu (včetně otázky pre- a postconditioningu inhalačními anestetiky, vztahu i.v. anestetik ke zvažovaným mechanismům pre- a postconditioningu) a problematikou vlivu anestetik na ischemicko-reperfuční poškození myokardu v klinické praxi (otázka pre- a postconditioningu či vlivu kardioprotektivních účinků anestetik na klinický průběh a výsledky)

Následně jsou formulovány hlavní cíle a hypotézy práce jak v oblasti experimentální práce na zvířatech (vliv izofluranu na rozměry levé komory a základní parametry její echokardiograficky hodnocené systolické funkce u potkana; vliv izofluranem navozeného preconditioningu na výskyt a závažnost komorových arytmií během regionální ischemie myokardu a následně reperfuze a velikost IM u potkana), tak v oblasti klinické (porovnání vlivu celkové anestézie navozené i.v. /kombinace ketaminu a dexmedetomidinu/ a inhalačně /kombinace sevofluranu se sufentanilem/ na koncentrace kardiospecifických biomarkerů a časný pooperační průběh u pacientů podstupujících aortokoronární bypass při mimotělním oběhu).

Lze konstatovat, že autor adekvátně shrnul literární zkušenosti z výše uvedených oblastí a formuloval cíle práce.

V části věnované metodikám autor popisuje mj. základní užívané metodiky jak v části experimentální (anestezii, izofluranem navozený preconditioning myokardu, měření anatomických parametrů levé komory a echokardiografické vyšetření, model ischemicko-reperfučního poškození myokardu, hodnocení arytmií a stanovení velikosti infarktu myokardu) tak v klinické části práce (skupiny pacientů, kardiochirurgický zákrok a perioperační péči, užití typy anestezii, biochemická vyšetření) a součástí kapitoly je též popis statistického zpracování výsledků.

Kapitola věnovaná výsledkům je zaměřena zejména na otázku vlastního inhalačního podávání izofluranu, parametrům získaným při echokardiografickém vyšetření u potkanů ve vztahu k různým koncentracím izofluranu, na vliv izofluranem navozeného preconditioningu na ischemicko-reperfuční poškození myokardu (arytmie, velikost IM) u potkanů a dále na klinickou analýzu dvou skupin nemocných s různými typy anestézie.

Bylo zjištěno, že koncentrace izofluranu v inhalační komoře výrazně závisí na průtoku nosné směsi plynů a délce aplikace anestetika (křivky koncentrace izofluranu byly málo strmé při průtocích nosné směsi plynů ≤ 2 l/min) a byl ověřen vliv izofluranu na srdeční frekvenci a výměnu krevních plynů u pokusných zvířat.

Pomocí echokardiografického vyšetření byl studován vliv izofluranu (koncentrace 1,5 až 3,0 %) na anatomické a funkční parametry levé srdeční komory u potkanů. Užití koncentrace izofluranu významně neovlivnilo tloušťku přední a zadní stěny levé komory ani relativní tloušťku její stěny. Průměr komory na konci diastoly a systoly a její objem na konci diastoly byly významně větší pouze u koncentrace izofluranu 3 %. Nebyly nalezeny významné rozdíly u srdeční frekvence a frakčního zkrácení levé komory.

Vliv preconditioningu navozeného u potkanů dvěma koncentracemi izofluranu na ischemicko-reperfuční poškození myokardu (podvaz sestupné větve levé koronární tepny na 45 minut) byl studován na perfundovaném izolovaném srdci zvířat. Preconditioning izofluranem v obou koncentracích mj. významně snížil počet předčasných komorových stahů, významně pokleslo arytmiické skóre a opozdil se (oproti kontrolní skupině) nástup těchto stahů během období ischemizace. V reperfučním období preconditioning izofluranem významně snížil výskyt komorové tachykardie a reverzibilní komorové fibrilace (ne incidenci trvalé komorové fibrilace) a arytmiické skóre. Preconditioning izofluranem (srovnatelně v obou koncentracích) dále významně zmenšil velikost infarktové oblasti, a to jak ve vztahu k velikosti oblasti ohrožené ischemií, tak k velikosti levé komory.

Ve výsledcích retrospektivní klinické analýzy jsou charakterizovány (předoperační parametry, perioperační údaje) vybrané dvě skupiny pacientů s nízkým operačním rizikem, kteří podstoupili aortokoronární bypass s použitím mimotělního oběhu s anestézií sevofluran-sufentanil nebo ketamin-dexmedetomidin a dále zvolené kardiospecifické biomarkery a další biochemické parametry. Hodnoty CK-MB (mass) a plazmatických koncentrací cTnI první pooperační den ráno byly u skupiny pacientů s anestézií ketamin-dexmedetomidin významně nižší než u skupiny pacientů s anestézií sevofluran-sufentanil. V dalších sledovaných biochemických parametrech nebyly nalezeny významné rozdíly.

V diskusi k experimentální části se autor zpočátku mj. věnuje důvodům výběru narkotika, jeho koncentrací, nosné směsi plynů a laboratorního potkana pro zvolený model. Dále rozebírá vliv izofluranu na echokardiografické parametry levé komory ve vztahu k užitým koncentracím, přednosti i limitace modelu regionální ischemie a reperfuze myokardu i důvody zvolené kombinace *in vivo* a *in vitro* přístupu. Věnuje se vlivu preconditioningu izofluranem na komorové arytmie během regionální ischemie a reperfuze myokardu během časné fáze ochrany myokardu i jeho možným mechanismům, dále otázce ovlivnění velikosti infarktu myokardu.

V diskusi ke klinické části mj. porovnává získané výsledky s nálezy dalších klinických studií a analýz, zabývá se možnými mechanismy ovlivnění ischemicko-reperfučního poškození a biomarkerů ketaminem a účinky dexmedetomidinu. Současně objektivně uvádí některé limitace, které je třeba vzít v úvahu z hlediska interpretace získaných výsledků (mj. malý počet pacientů, otázka frekvence a intervalu odběrů vzorků, nekompletní standardizace anesteziologických postupů) a potřebu potvrdit získané zajímavé výsledky v další studii.

Diskuse je vedena se znalostí problematiky, autor se vědecky strážlivě vyjadřuje k získaným výsledkům, nálezy jsou adekvátně konfrontovány s literárními údaji dalších autorů. Souhrn potom reflektuje získané výsledky.

Po formální stránce má práce dobrou úroveň. Autor však užívá v textu velké množství zkratk, což – dle názoru oponenta – mnohdy je na úkor čtivosti textu.

Publikační aktivitu autora (uvádí celkem 6 publikací v časopisech s IF, z toho 5 s úzkým vztahem k disertační práci, 3x první autor; dále 3 publikace v časopisech bez IF se vztahem k práci, 2x první autor a 4 abstrakty) považuji za kvalitní.

Studium vlivu anestetik na odolnost srdečního svalu k nedostatku kyslíku je důležité téma z hlediska experimentálního i klinického. V práci jsou předloženy nové vědecké poznatky (např. skutečnost, že izofluran v běžně užívaných koncentracích u potkanů neovlivňuje významně rozměry a systolickou funkci levé komory srdeční, preconditioning izofluranem významně zvýšil odolnost srdečního svalu k ischemicko-reperfučnímu poškození ve smyslu snížení výskytu arytmii a zmenšení

velikosti infarktu myokardu či možnost ovlivnění pooperační koncentrace kardijspecifických markerů u pacientů s anestézií kombinací ketaminu a dexmedetomidinu). Disertační práce přinesla významné výsledky ve vztahu ke studované problematice.

K vlastním výsledkům nemám zásadní připomínky. K předložené práci mám následující komentář a otázky (jako podklad pro diskusi), které jsou motivované zejména zájmem o sledovanou problematiku a nedotýkají se podstatných stránek práce.


- Autor hovoří o možnosti apoptózy při reperfuzním poškození (str. 20). Mohou být přítomny (případně jaký mají význam) další typy buněčné smrti?
- Autor hovoří (str. 36) o účincích opioidů na parasympatický systém (centrální stimulace n. vagus) a sympatický systém (snížení tonu). Běžně nejsou tyto účinky u opioidů v terapii popisovány a akcentovány. Jaké dávky a podání opioidů měl autor na mysli?
- Autor uvádí statistické porovnání koncentrací (str. 83) zvolených markerů Troponinu I a CK-MB (mass) u pacientů mezi skupinami ketamin-dexmedetomidin a sevofluran-sufentanil. Byly porovnávány i hodnoty markerů po příjezdu na oddělení a 1. pooperační den?
- Nález ovlivnění hladin kardijselktivních markerů u pacientů s anestézií kombinací ketaminu a dexmedetomidinu je (i přes zřejmé limitování z hlediska interpretace) zajímavý. Autor uvádí (str. 100), že příčinou je patrně dexmedetomidin. Může se autor vyjádřit ke zvažovaným mechanismům tohoto účinku?
- Může autor uvést, zda jsou známy, a případně jaké jsou, účinky dexmedetomidinu na ischemicko-reperfuzní poškození myokardu (např. arytmie či velikost infarktu myokardu) u pokusných zvířat?

Konstatuji, že disertační práce splnila svůj cíl. Postup řešení problému a výsledky práce ukazují přínos MUDr. Říhy k řešení dané problematiky. Téma práce považuji za aktuální a vhodné, byly využity adekvátní metody zpracování. Výsledky předložené v disertační práci jsou původní, jejich interpretace je vědecky střízlivá i věcná.

Autor svojí disertační prací dokazuje, že je schopen se dobře orientovat v dané problematice, formulovat i kriticky rozebírat nálezy jiných autorů i vlastní pozorování, a že je schopen samostatně vědecké práce. Disertační práce tak splnila zamýšlený cíl.

Z á v ě r :

Disertační práce přináší původní výsledky, které považuji za kvalitní a přínosné jak z hlediska rozvoje celého oboru, tak v řešené oblasti výzkumu. Na základě předložené práce jsem dospěl k názoru, že MUDr. Hynek Říha prokázal schopnost samostatné tvořivé vědecké práce. Dle mého názoru předložená práce zcela splnila požadavky, které jsou kladeny na disertační práci, a doporučuji, aby byla přijata jako podklad pro další řízení a udělení titulu Ph.D.


Prof. MUDr. Vladimír Geršl, CSc.
Ústav farmakologie
Lékařská fakulta v Hradci Králové UK v Praze
Šimkova 870
500 38 Hradec Králové

Hradec Králové, 16. 8. 2012