



UNIVERSITA KARLOVA V PRAZE

1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

ÚSTAV PATOLOGICKÉ FYZIOLOGIE

12853 PRAHA 2, U Nemocnice 5

Přednosta: Doc. MUDr. Martin Vokurka, CSc.

## Oponentský posudek doktorské disertační práce

Autor: MUDr. Zuzana Zenáhlíková

Pracoviště: 1. lékařská fakulta UK Praha

Název práce: Trombofilie a trombotické komplikace u nemocných se závažnou sepsí

Předložená disertační práce MUDr. Zenáhlíkové se zabývá aktuální problematikou – změnami hemostatických parametrů ve vztahu k systémové zánětlivé reakci u septických pacientů a možnostmi jejich profylaktického ovlivnění. Vyšetřen byl soubor septických pacientů hospitalizovaných na JIP I. chirurgické klinice VFN. Byla sledována řada parametrů koagulačních, zánětlivých, hemodynamických spolu s dalšími klinickými ukazateli. Praktickým cílem studie bylo posouzení účinnosti profylaktické dávky LMWH na základě hodnocení inhibice F Xa a dále analýza faktorů, které tuto účinnost ovlivňují. Významným přínosem této práce ve srovnání s dříve publikovanými studii bylo prodloužení sledovaného období na 15 dnů. Z výsledků vyplývá, že doporučenou dávkou 40 mg enoxaparinu denně bylo dosaženo požadovaného snížení aktivity faktoru Xa pouze ve 20% případů.

Z formálního hlediska má disertace přiměřený rozsah 99 stran, obsahuje 25 grafů a 14 tabulek a je členěna do oddílů podle zvyklostí vědeckých publikací. Úvodní kapitola v délce 22 stran přináší přehled problematiky s důrazem na patofyziologii hemostázy v průběhu zánětlivé reakce a standardní postupy jejího profylaktického ovlivnění. Přehled vychází z recentní literatury a je délkou i pojetím úměrný vlastnímu tématu.

Nejdelší část je věnována vlastní klinické studii a je uzavřena souhrnem dosažených výsledků. Tyto výsledky autorka rovněž publikovala v odborném tisku včetně časopisu s IF.

Práce je připravena pečlivě, srozumitelně a přehledně. Výsledky jsou prezentovány přehledně, s kvalitní obrazovou dokumentací a poskytují dostatečnou oporu pro vyvozené závěry.

Hlavním limitem studie, kterého si je vědoma i autorka, je nízký počet pacientů. Pouze 16 pacientů z původních 36 zařazených do studie mohlo být sledováno po dobu 15 dnů od přijetí na JIP a použito pro statistickou analýzu. Chirurgická sepsis je stav spojený s vysokou mortalitou, pohybující se dlouhodobě mezi 50 – 80 %. Bylo by tedy vhodné upřesnit, zda toto byl osud všech zbývajících 20 pacientů původně zařazených do studie, nebo byly jiné důvody pro jejich vyřazení ze sledování.

Uvítal bych více údajů o základní diagnóze a provedeném chirurgickém zákroku. Z textu vyplývá, že se jedná o pacienty s nitrobršší sepsí, v 10 případech s difúzní peritonitidou a že všichni pacienti podstoupili chirurgický zákrok. Není ale jasné, ve kterých případech se jedná o pooperační sepsis po nitrobrššním výkonu a v kolika případech byli pacienti už přijati k hospitalizaci v septickém stavu na základě jiné primární diagnózy.

Malý rozsah souboru neumožňuje jeho rozdělení na podskupiny. Bylo by nicméně zajímavé zhodnotit, jaký podíl na dynamice koagulačních a dalších parametrů má systémová bakteriální infekce

a nakolik se zde uplatní rozsáhlý operační výkon s velkou krevní ztrátou. Domnívám se, že vhodnou referenční skupinu k septickému souboru by mohli představovat pacienti s nekomplikovaným rozsáhlým břišním operačním zákrokem. K chybějící referenční skupině ostatně směřuje další výhrada – autorka ve své práci porovnává výsledky pacientů jenom s normálními hodnotami z Centrálních hematologických laboratoří.

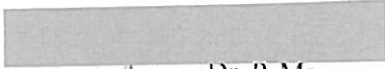
V diskusi dr. Zenáhlková zmiňuje další studii, na které se autorsky podílela – měření inhibice F Xa u pacientů na profylaktické dávce enoxaparinu po nekomplikované operaci krčku femoru. Když výsledky těchto pacientů porovnála s výsledky septického souboru, ukázalo se, že stejná dávka enoxaparinu má u septických pacientů signifikantně nižší efekt než u nekomplikovaných chirurgických pacientů. Pro kritické zhodnocení těchto rozdílů nemáme dost údajů (chybí demografické charakteristiky pacientů s operací krčku, délka operace, krevní ztráta, nutnost transfuzí apod.). Nicméně jedná se o zajímavý a klinicky významný poznatek, který by si zasloužil v textu větší prostor.

V diskusi autorka uvádí, že orosomukoid odpovídá na zánětlivý proces velmi pomalým nárůstem, změna však nedosahuje statisticky významných hodnot. Jedná se zřejmě o špatnou formulaci, protože orosomukoid je už 1. den dvojnásobně zvýšený proti referenčním hodnotám.

Drobná poznámka se týká výsledků interleukinu-6. Jeho plazmatické hladiny při zánětu nemají normální rozložení a směrodatná odchylka v grafech a tabulkách proto nemá opodstatnění. Jedná se ale o formální opomenutí, které nijak nezpochybňuje prezentované výsledky.

Závěr: Předložená práce je po formální i obsahové stránce dobře zpracována a přináší nové poznatky, využitelné v klinické medicíně. Práce dokládá, že MUDr. Zenáhlíková má dostatečné teoretické znalosti a je schopná samostatně vědecké práce i prezentace jejích výsledků.

Doporučuji proto, aby práce byla přijata v předložené formě a aby na jejím základě byl MUDr. Zenáhlíkové udělen titul PhD.



Dr. P. Maruna

#### Dotazy:

1. Pozitivní korelace byla ve studii nalezena mezi mírou inhibice F Xa a koncentrací prealbuminu. Máte pro tento vztah nějaké vysvětlení?

2. Otázka dávkování LMWH. Všichni pacienti dostávali v souladu s guidelines 40 mg enoxaparinu s. c. 1x denně. Z průměrného BMI 28,5 přitom vyplývá, že většina pacientů měla nadváhu, případně obezitu. U obézních pacientů s BMI > 40 (ale podle některých autorů už nad 30) je doporučena úprava dávky podle hmotnosti. Domníváte se na základě svých výsledků, že by se profylaktická dávka enoxaparinu měla paušálně zvýšit i u pacientů s nadváhou?