

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

Děkanát 2.LF UK  
Odd. Ph.D. studia a zahraničních záležitostí,  
k rukám PhDr. Marty Hruškové  
V Úvalu 84, 15 06 Praha 5 - Motol

Praha, 1. 9. 2018

Oponentský posudek dizertační práce:

**MUDr. Evžen Beitl: Oxid dusnatý – marker závažnosti poškození organismu při polytraumatu**

Byl jsem pověřen (viz příloha) vypracováním posudku dizertační práce, kterou v rámci ukončení doktorského studia na 2. lékařské fakultě Univerzity Karlovy předložil MUDr. Evžen Beitl. Byl mi předložen autoreferát práce i práce samotná. Autoreferát i dizertační práce splňují všechny požadované formální předpoklady. Práce je řádně svázaná, obsahuje 49 stránek vlastního textu, je doplněna seznamem používaných zkratk i rozsáhlé relevantní literatury. Je psána dobrou češtinou, s minimálními překlepy. Nedílnou součástí jsou její 2 přílohy: *in extenso* obě impaktované práce k tématu se vízící. Tyto práce prošly již dříve náročným recenzním řízením a jsou v diskuzi komentovány. MUDr. Beitl se jako lékař – chirurg problematikou traumatologie dlouhodobě profesně zabýval. Jeho ostatní práce byly otištěny jak v odborných recenzovaných periodických, tak i v časopisech s IF.

Zvolené téma je vysoce aktuální. Polytrauma – jehož konvenční definici MUDr. Beitl v textu používá – je závažný odborně medicínský, společenský i ekonomický problém. Autor se v úvodu své práce s námi dělí o rozpaky zkušeného klinika, kdy samotná zkušenost nezřídka selhává a další vývoj stavu těžce poraněného lze i při užití zcela korektních diagnostických i léčebných postupů jen těžko předvídat. Skórovací systémy hodnotící závažnost stavu jsou zatíženy subjektivní chybou a pro individuálního poraněného jsou jen obtížně použitelné. Tématem práce je tak hledání objektivně zjistitelného markeru, který by měl jak aktuálně výpovědní, tak i prognostickou hodnotu. Autor si zvolil oxid dusnatý, jehož vysoce reaktivní molekula je v organismu produkována při dějích s výraznou vazoaktivní a zánětlivou složkou. Jeho tvorba se tak u rozsáhlých tkáňových poranění významně zvyšuje. Dizertační práce sestává ze dvou částí, klinické a laboratorní. Klinická část je otevřená observační studie, laboratorní má charakter experimentu na zvířeti.

V obou je použita náročná detekce stopových (ppb!) hladin NO v krvi chemoluminiscenční metodou, založenou na měření NO a jeho oxidačních produktů (značeno jako NOx).

Úvodní teoretická část dizertace vysvětluje zvolený postup a základní klinické a fyziologické pojmy, s nimiž se dále pracuje. V obecné rovině je osvětlen pojem polytraumatu a jeho důsledků. Je odlišeno primární poranění a následně vznikající škody, které mohou být daleko závažnější, než prvotní léze. V dalším je pojednán traumatický šok, jeho komplikace a systémová zánětlivá reakce (SIRS). Komplexnost problematiky doplňují zmínky o kompenzatorních dějích (CARS), diseminované intravaskulární koagulopatii (DIC) a ischemicko-reperfúzním poškození. Děje mohou vyústit až do syndromu multiorgánové dysfunkce (MODS) s velmi častým nebezpečným syndromem dechové tísně dospělých (ARDS), nakonec končí v často letálním multiorgánovém selhání (MOF). Výklad je sice zjednodušující, nicméně přehledný a v podstatě věcně správný. Kritická pozornost je věnována skórovacím systémům, jsou zmíněna jejich úskalí. MUDr. Beitl se nevyhnul ani otázce léčení polytraumat – je však téměř nemožné na malém prostoru pojednat tak komplexní problematiku. Vše podstatné je alespoň zmíněno, jsou zdůrazněna mezinárodně platná doporučení ATLS, význam život zachraňujících výkonů a jejich časování. Správně je zmíněna taktika tzv. damage control. Úvodní teoretická část je doplněna popisem role NO, jeho syntézy a možných patologických interakcí. Závěrem je zmíněn N-acetylcystein jako antioxidant. Dizertant v úvodu často – jako ostatně v celé práci i připojených publikacích – využívá primární citace původních prací.

V klinické části dizertace MUDr. Beitl ověřoval hypotézu, zda časné změny koncentrace NO, resp. jeho oxidačních produktů (NOx) odrážejí závažnost míry poškození organismu u polytraumatu. Cílem práce bylo potvrdit NOx v roli časného markeru závažnosti poškození tkání s prognostickou hodnotou. Celkem 108 pacientů bylo řazeno do skupin: lehká poranění (nikoliv polytrauma), lehčí a těžší polytrauma (hranice ISS  $\geq$  25), pacienti kritičtí s proběhlou resuscitací (KPCR nebo resuscitace oběhu masívní objemovou náhradou) a zemřelí (do 48h). Kontrolní skupinu tvořili zdraví dobrovolníci. Vedle změn koncentrace NOx byla hodnocena laktacidémie, glykémie, hemoglobinémie, INR a oběhové parametry – střední arteriální TK a centrální žilní tlak. Studie byla pragmatická, všichni byli léčeni *lege artis* srovnatelným způsobem dle indikace ošetřujícího lékaře. Ve srovnání s kontrolou nebyla koncentrace NOx u lehce poraněných nijak navýšena. U středně a těžce polytraumatizovaných však byla hladina NOx významně navýšena v souladu se závažností poranění dle ISS, záhy se ale normalizovala. Kupodivu, u kriticky poraněných a také u později zemřelých nebyla hladina NOx ve srovnání s kontrolou navýšena. Počáteční laktacidémie, glykémie i změna INR byla tím vyšší, čím závažnější poranění bylo. Sledované hemodynamické parametry i hemoglobinémie se v průběhu sledování – pacienti byli intenzívně léčeni – významně neodlišovaly. Obdobně, laboratorní parametry se v průběhu sledování (a léčení) normalizovaly. Vstupní hypotéza byla tak potvrzena jen zčásti. Jinými slovy, samotný NOx není dostačujícím markerem závažnosti postižení, je důležité sledovat i změny koncentrace laktátu v séru a míru koagulopatie – to je relevantní klinický poznatek. Paradoxně nezvýšené

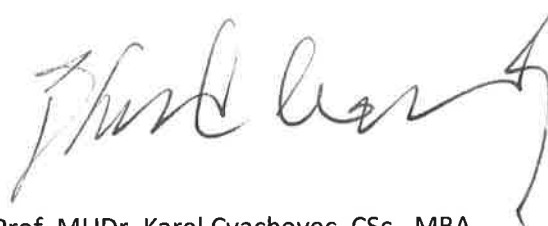
hladiny NOx u nejtěžších pacientů autor vysvětluje spekulativně, bez hlubšího rozboru dostupného písemnictví. Zjištění se však stalo východiskem pro experimentální práci laboratorní.

Laboratorní experimentální práce byla právě na toto paradoxní zjištění zaměřena. Vstupní hypotézou bylo, že NO je prudce inaktivován při reakci s peroxynitrem – produkovanými v nadbytku v časně zánětlivé reakci na nejzávažnější trauma. Byla-li by oxidativní reakce použitím antioxidantů potlačena, měla by hladina NOx významně vzrůst. Jako antioxidant byl zvolen N-acetylcystein (NAC). Při respektování všech pravidel experimentů na zvířatech byly pokusné subjekty (potkani v celkové anestézii) rozděleni do tří skupin. Skupina traumatizovaná (neléčená, hypotenzní) byla doplněna dvěma skupinami kontrolními, s odlišnou mírou instrumentace, aby se odlišil její význam. Dle výsledků samotná instrumentace významný nárůst hladin NOx nezpůsobila. Experimentální polytrauma vedlo k signifikantnímu nárůstu hladiny NOx. NAC vzestupu koncentrace NOx po polytraumatu zabránil. Potvrdilo se tak, že změny koncentrace NOx by mohly být markerem závažnosti poranění. Byla vyvrácena hypotéza, že vysoká hladina volných kyslíkových radikálů je odpovědná za redukcí koncentrace NOx, pozorovanou v klinice u nejtíže poraněných. Naopak, volné kyslíkové radikály vedou cestou exprese inducibilní NO syntázy k nadprodukci NO a tím i NOx. Nabízí se tak otázka o možném klinickém přínosu antioxidantů k potlačení role důsledků systémové zánětlivé reakce u polytraumatizovaných. Tato práce má tak i hypotézu generující charakter. To však je nad rámec předkládané dizertační práce.

Oponent má dotazy:

- 1) lze s ohledem na metodologickou náročnost stanovení hladin NOx v séru předpokládat zavedení metody hodnocení závažnosti klinického stavu do praxe, např. při současném hodnocení laktacidémie a poruch koagulace
- 2) jsou údaje, jak ovlivnila u pacientů hladinu NOx i úroveň přednemocniční neodkladné péče (objemová terapie, analgesie, délka transportu)?

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



Prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc., MBA  
Em. přednosta KARIM 2. LF UK a FN Motol  
Přednosta Katedry KAIM IPVZ Praha

příloha