

Posudek doktorandské práce „Vliv inhalačních a intravenózních anestetik na odolnost srdečního svalu k nedostatku kyslíku“ předložené MUDr. Hynkem Říhou

Doktorand předložil soupis publikací, je prvním autorem pěti prací v časopisech s IF (vlastní IF v rozmezí 1,596 až 1,646), z toho tři práce se zabývají tématem dizertace, dále je spoluautorem devíti prací v impaktovaných časopisech. V časopisech bez IF je prvním autorem šesti prací a spoluautorem osmi článků v těchto časopisech. Tyto publikace nejsou přiloženy v doktorandské práci.

Vlastní doktorandská práce má 128 stran (104 stran textu + 24 stran literárních odkazů). Odborná úroveň, obvyklé členění, didaktická a literární kvalita, stejně, jako logický úsudek a závěry jsou na dobré úrovni.

Tématem práce je sledování *kardioprotektivního účinku inhalačních a intravenózních anestetik*. V první části práce se doktorand zabývá *vlivem různých dávek inhalačně aplikovaného isofluranu na funkci levé srdeční komory* potkana. Ke zhodnocení funkce bylo užito vyšetření transthorakálním ECHO. V této části nebyl doložen vliv různých dávek isofluranu (1,5% až 3%) na systolicko-diastolické funkce při neinvazivním vyšetření. Pouze v nejvyšší dávce, tj. 3% isofluranu byl zjištěn statisticky významný nárůst systolického i diastolického průměru (ESD a EDD) levé komory. Vlastní rozdíly však byly minimální, pod 5% změny velikosti. Obdobně byl zjištěn mírný – asi 5% – statisticky významný (opět na 5% hladině významnosti) nárůst end-diastolického rozměru levé komory při nejvyšší testované dávce isofluranu.

V druhé části autor hodnotí *význam preconditioningu navozeného izofluranem na zvýšení odolnosti myokardu potkana k ischemicko-reperfuznímu poškození*. Metodicky bylo užito sledování vzniku arytmií na modelu perfundovaného srdce potkana po regionální 45 minutové trvajícím ischemii a následně 60 minutové reperfúzi po předchozí aplikaci izofluranu v rámci preconditioningu a bez této aplikace. Paralelně byl sledován vliv preconditioningu na velikost infarktu myokardu. V této části práce byl potvrzen předpoklad významného preconditioningu isofluranem na ischemicko-reperfuzní poškození myokardu. Předně se velmi významně (tj. asi o 50%) zmenšil rozsah nekrózy při porovnání s ischemickou oblastí. Výskyt poruch rytmu se rovněž snížil – v období ischemie se prodloužila doba do výskytu dysrytmie, snížil se počet i závažnost dysrytmii. V období reperfúze se opět snížila frekvence i závažnost dysrytmii. Pokles byl vysoce významný – např. výskyt komorové tachykardie v ischemické fázi poklesl z 93% na 63% a incidence episod fibrilace komor se snížila z 36% na 6%. Výsledky této experimentální části práce jsou velmi cenné, dokládají významný přínos preconditioningu isofluranem na pokles velikosti nekrózy a vývoj závažných dysrytmii.

V třetí části práce, tentokrát klinické, porovnává autor vliv anestezie s užitím kombinace sevofluranu a sufentanylu (SEVO) s kombinací ketaminu s dexmedetomidinem (KET-DEX) *na poškození myokardu* (stanovením kadiospecifických enzymů) a *na pooperační průběh* u nemocných po elektivní revaskularizaci myokardu aorto-koronárním bypassesem. Ke sledování efektu bylo užito retrospektivní sledování průběhu perioperačního období u nemocných s nízkým operačním rizikem. Obě skupiny (SEVO a KET-DEX) se významně nelišily v základních epidemiologických charakteristikách, v operačním riziku, v délce trvání operace i v charakteru výkonu.

Při sledování plazmatické koncentrace kardiospecifických biomarkerů (CK-MB mass a troponinu I) se v prvý pooperační den objevuje významný pokles hodnot CK-MB mass i TnI ve skupině KET-DEX. Výsledky ukazují na možný kardioprotektivní efekt zmíněné kombinační anestezie, nicméně práce byla provedena retrospektivně a pouze na dvou desítkách nemocných v každé skupině. Jako pilotní práce je však studie jistě zajímavá. Perspektivnost kombinace intravenózního anestetika s centrálním agonistou alfa 2 adrenergických receptorů (KET-DEX) proti kombinaci inhalačního anestetika s opioidem (SEVO) bude nutno ověřit.

Celkově hodnotím práci velmi kladně, metodicky byla dobře připravena i provedena. Zajímavé nálezy experimentální části budou dobrým základem pro další ověření v klinice. Pilotní klinickou studii bude nutno ještě rozvinout, zatím jsou závěry zatíženy chybou malých čísel.

Práce má též drobný nedostatek: Výsledky jsou předkládány buď ve formě tabulek, nebo grafů. Při presentaci ve formě grafu bohužel chybí konkrétní hodnoty nalezených veličin. Posuzovatel si pak jen obtížně dělá představu o absolutních rozdílech naměřených hodnot a jejich významu.

Na doktoranda mám otázku:

V první části práce, tj. při zjišťování dopadu různých dávek isofluranu na základní echokardiografické veličiny u potkana, bylo pozorováno statisticky významné zvětšení systolických i diastolických rozměrů levé komory a objemu levé komory na konci diastoly při aplikaci vysokých dávek inhalačního anestetika. Absolutní nárůst hodnot však byl malý, byť dosáhl signifikance na 5% hladině významnosti. Byla zjišťována reprodukovatelnost echokardiografického měření velikosti srdečních oddílů? Pokud ano, jaké byly odchylky během opakovaných měření, nemohly ovlivnit výsledek?

Závěr: Hlavní předností doktorandské práce je zvládnutí experimentálního přístupu a základů vědecké práce. Způsob řešení odpovídá současnému stavu poznání, metodický přístup je aktuální. Práce je výborným základem pro další rozvíjení výzkumu v dané problematice. K formálnímu zpracování nemám zásadní připomínky. Vysoká publikační aktivita doktoranda v kvalitních časopisech je významným příslibem do budoucna.

Na základě přehledu publikací i doktorandské práce konstatuji, že doktorand prokázal předpoklady k samostatné tvořivé vědecké práci a splnil podmínky pro udělení titulu „Ph.D.“ za jménem. Schválení doktorandské práce plně doporučuji.

V Praze 29. 8. 2012

Prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.
Farmakologický ústav 3. LF UK Praha

