



FN MOTOL

**Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny  
2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a Fakultní nemocnice v Motole**

Přednosta: prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc., MBA

Primář: MUDr. Tomáš Vymazal

Vrchní sestra: Mgr. Taťána Maňasová

tel: 22 443 5401, 5402 fax : 22 443 5420

Děkanát 3.LF UK

Odd. vědy, k rukám pí Vlčkové

Ruská 87,

Praha 10

Oponentský posudek dizertační práce:

**MUDr. Ján Špegár – Fibrinolýza v kardiochirurgii a možnost jejího ovlivnění**

Byl jsem jmenován (viz příloha) oponentem dizertační práce studenta doktorského studijního programu Fyziologie a patofyziologie člověka MUDr. Jána Špegára nazvané „Fibrinolýza v kardiochirurgii a možnosti jejího ovlivnění“. Byl mi předložen autoreferát práce i práce samotná. Autoreferát i práce samotná splňují všechny požadované formální předpoklady. V autoreferátu i v práci samotné je m. j. doloženo, že MUDr. Špegár se tématem zabýval a publikoval o něm. Jeho práce byly otištěny jak v odborných recenzovaných periodících, tak i v časopisech s IF (2x).

Zvolené téma je vysoce aktuální. Operační řešení nemocí srdce je komplexní problematika, na které se podílejí chirurgové, anesteziologové a intenzivisté. Samotný výkon představuje m.j. i zásadní, převážně cílený zásah do mechanismů hemokoagulace. Z toho vyplývá zvýšené riziko per- i pooperačních komplikací. Zvýšené krevní ztráty a následné podání allogeních transfúzí jsou jednoznačně spojeny se zvýšenou morbiditou a mortalitou – pomineme-li náklady spojené s podávanými transfúzními přípravky, prodlouženou hospitalisací a řešením dalších vzniklých komplikací. Fibrinolýza byla opakovaně identifikována jako dominantní prvek poruch hemokoagulace vzniklých v souvislosti s použitím mimotělního oběhu. Přes veškerý pokrok používaných technologií a samotného operačního řešení (miniaturizace mimotělního oběhu, oddělené odsávání krve z operačního pole, užití odstředivých čerpadel, potažení vnitřních povrchů systému biokompatibilní vrstvou) je fibrinolýza imanentně přítomna a hyperfibrinolýza představuje reálné riziko. Použití antifibrinolytik – farmak dostupných, účinných, zatížených minimem vedlejších účinků - v perioperačním období může míru fibrinolýzy snížit, omezit krevní ztráty a snížit potřebu podání transfúzních přípravků. Dle dostupné literatury je kyselina tranexamová v současnosti optimální antifibrinolytikum. MUDr. Špegár vycházel ze zkušeností vlastního pracoviště, kde se podávání kyseliny tranexamové osvědčuje a rozhodl se zkoumat hypotézu, zda je možné potencovat účinek systémově podávaného antifibrinolytika jeho topickou aplikací do perikardiální dutiny.

MUDr. Špegár zvolil metodu klinické prospektivní randomizované dvojité zaslepené studie. Takový přístup je v oboru Fyziologie a patofyziologie člověka použitelný, byť fakticky komplikovaný – je potřeba schválení Etickou komisí a od pacientů do studie zařazených je potřeba vyžadovat informovaný souhlas, zařazování pacientů se odvíjí od pracovního rytmu pracoviště, vytvoření kontrolovatelných podmínek pro srovnávání je limitované. Předností zvolené metodologie je však získání klinicky relevantních poznatků, jinými slovy – šance aplikovat fyziologický poznatek do reálné léčebné praxe. Ve studii, do které byli zařazováni pacienti, u kterých byl plánován chirurgický výkon na srdečních chlopních byla použita identická technika anestézie i mimotělního oběhu, postupy byly standardizovány. To se týkalo i pooperační péče a kritérií podání transfúzních přípravků. Pro vyšetření hemokoagulace byla použita viskoelastometrická metoda pracující se vzorkem plné krve, sledující průběžně v čase celý proces tvorby a lýzy krevního koagula – tromboelastometrie systému ROTEM®.

Cílem studie bylo ověřit hypotézu, zda je možné potencovat systémové perioperační podávání antiofibrinolytika – kyseliny tranexamové – u kardiochirurgických operací její topickou aplikací do perikardiálního vaku a tak ovlivnit systémovou fibrinolytickou aktivitu. Je třeba připomenout, že tento koncept je originální a není v literatuře publikován. V návaznosti na to bylo dále ověřováno, zda je pooperační krvácení, hodnocené dle množství podle striktního protokolu podaných transfúzních přípravků menší. Jako primární ukazatel bylo zvoleno množství krve odvedeného hrudními drény během prvních 24h po operaci (interval 4, 8, a 24h), sekundárním ukazatelem bylo množství ve stejném období podaných transfúzních přípravků. Autor randomizoval celkem 100 srovnatelných pacientů. Allogení transfúzní přípravky byly potřebné u cca 2/3 všech pacientů. Ukázalo se, že ač pacienti s topickou aplikací tranexamové kyseliny měli pooperačně menší krevní ztráty, rozdíl nedosáhl statisticky významné úrovně. Rozptýl objemů zjištěných průměrných krevních ztrát byl u těchto operovaných také menší. Rozdíly nebyly shledány ani v četnosti podání erytrocytárních koncentrátů, ani v četnosti podání trombocytů. Naopak, statisticky významně četnější bylo podání mražené plasmy u operovaných, kde bylo podání tranexamové kyseliny pouze systémové. Ve výsledcích tromboelastometrických měření nebyl mezi oběma skupinami shledán statisticky významný rozdíl. Jistě se nabízí otázka, proč zcela zjevný trend rozdílů mezi skupinami nedosáhl (s výjimkou podání mražené plasmy) statistické významnosti. Dr. Špegár správně poukazuje na fakt, že stavba studie – stanovení počtu zkoumaných subjektů – vycházela z prací, srovnávajících vliv kyseliny tranexamové a placebo na fibrinolýzu. Jiné k dispozici dosud nejsou. Tam, kde byla tranexamová kyselina systémově podávána pacientům v obou skupinách byl zjevně efekt topického podání méně viditelný a k oddělení signálu od šumu by bylo třeba daleko většího množství pacientů. Toto vysvětlení oponent přijímá a považuje za pravděpodobné. Rozdíl mezi skupinami se projevil v množství mražené plasmy – zcela podle protokolu ošetřování byla plasma podávána více krvácejícím pacientům a ti byli především ve skupině bez topického podání tranexamové kyseliny. Na základě zjištění autor správně naznačuje další možný směr bádání: studie provedená u většího počtu pacientů a dále otázku dávky topicky podávaného antifibrinolytika.

Základní hypotéza projektu MUDr. Špegára se ukázala v podstatě platnou: topické podání kyseliny tranexamové ovlivňuje hemokoagulační proces a míru krevních ztrát. Krevní ztráty byly – byť statisticky nevýznamně – nižší a i rozptýl jejich velikosti byl menší tam, kde byla do perikardiálního vaku podána kyselina tranexamová. V režimu daného protokolu podávání transfúzních přípravků se transfúzní nároky nelišily – s výjimkou podání mražené plasmy, což velmi pravděpodobně odráželo vyšší krevní ztrátu u některých (rozptýl!) operovaných ze skupiny bez topického užití tranexamové kyseliny.

Otázka pro doktoranda:

Subjekty studie byli pacienti podrobující se operacím na srdečních chlopních. Považoval by kolega zkoumanou taktiku užití tranexamové kyseliny (systémové i topické podání) za bezpečnou i při revaskularizačních operacích myokardu, neobával by se trombózy a možné dysfunkce štěpu?

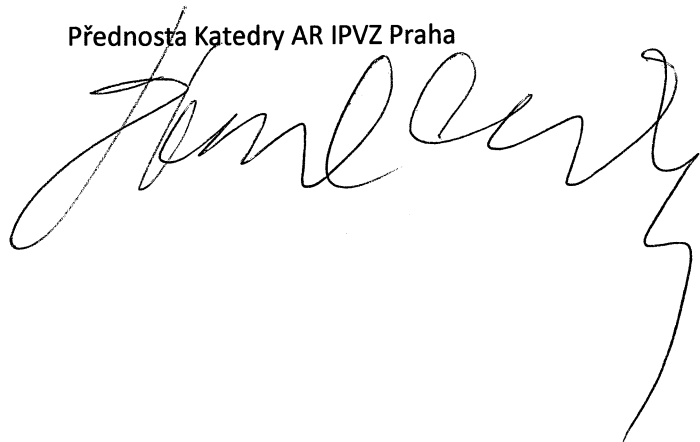
Dle oponenta práce MUDr. Jána Špegára splňuje veškeré požadavky na dizertační práci a doporučuji jí k obhajobě.

Prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc., MBA

Přednosta KARIM . LF UK a FN Motol

Přednosta Katedry AR IPVZ Praha

Praha, 18.4. 2013

A large, stylized handwritten signature in black ink, likely belonging to Prof. MUDr. Karel Cvachovec, is written over the printed name and titles.

příloha