

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

Děkanát 3.LF UK
Odd. adm. vědy a výzkumu,
k rukám pí Vlčkové
Ruská 87
100 00 Praha 10

Praha, 10. 4. 2015

Oponentský posudek dizertační práce:

MUDr. Monika Tokarik – Objemová terapie v průběhu popáleninového šoku korigovaná hemodynamickými parametry

Byl jsem jmenován (viz příloha) oponentem dizertační práce studentky doktorského studijního programu *Fyziologie a patofyziologie člověka* MUDr. Moniky Tokarik nazvané „Objemová terapie v průběhu popáleninového šoku korigovaná hemodynamickými parametry“. Byl mi předložen autoreferát práce i práce samotná. Autoreferát i dizertační práce splňují všechny požadované formální předpoklady. Práce je řádně svázaná, obsahuje 47 stránek vlastního textu, je doplněna seznamem používaných zkratk i rozsáhlé relevantní literatury. Je psána dobrou češtinou, s minimálními překlepy. Nedílnou součástí práce jsou její přílohy: obě impaktované práce in extenso i obsáhlý seznam dalších odborných prací autorky k tématu dizertace se vížících. Tyto práce jsou v diskuzi komentovány. V autoreferátu i v práci samotné je tak m. j. doloženo, že MUDr. Tokarik se tématem dizertace dlouhodobě zabývala a publikovala o něm. Její práce byly otištěny jak v odborných recenzovaných periodících, tak i v časopisech s IF (2x).

Zvolené téma je vysoce aktuální. MUDr. Tokarik v úvodu své práce výslovně uvádí zaměření své dizertace na období popáleninového šoku. Popáleninové trauma je komplexní, v čase proměnný a potenciálně letální děj. Doktorandka shrnuje současné názory na popáleninovou nemoc, na jednotlivé fáze jejího průběhu, na faktory závažnosti popáleninového šoku a následného průběhu stonání. Popisuje komplexní patofyziologii popáleninového šoku, který – v souladu s běžně používanou taxonomií – popisuje jako hypovolemický, distribuční a kardiogenní. Popis dějů na molekulární úrovni i na úrovni mikrocirkulace je výstižný a v souladu se současnými poznatky. Iniciální tekutinová resuscitace úvodního šokového stavu je však stále – po více než 4 desetiletí – založena na empiricky odvozených a paušalizujících léčebných schématech, které nikterak nezohledňují individualitu každého stonání, především komorbiditu pacienta a schopnost jeho oběhového ústrojí i dalších orgánových systémů vyrovnat se s náhlou a svou intenzitou zcela ojedinělou zátěží. Je nadále obtížně představitelné, aby vhodnost aplikace doporučených léčebných schémat u konkrétního popáleného, resp. dostatečnost tekutinové resuscitace, byla posuzována podle dostatečnosti diurézy. Léčba popáleninového šoku samozřejmě zahrnuje mnohé aspekty, které kolegyně Tokarik nezmiňuje: např. analgesii, antiinfekční léčbu, podporu či náhradu selhávajících orgánových funkcí. Z komplexního postupu léčby popáleninového šoku se MUDr. Tokarik cíleně zaměřila na nitrožilní náhradu tekutin, kterou zcela správně považuje za zásadní léčebné opatření. Současná běžně užívaná léčebná schémata zdůrazňují používání balancovaných roztoků krystaloidů, jsou popáleninovými centry v drtivé

většinou dodržována a při své apodiktčnosti, bez přihlídnutí ke konkrétní a zcela individuální situaci, mohou vést k přetrvávající hypovolémii i k hypervolémii. Obojí může další osud nemocného nepříznivě ovlivnit. Zatímco možná rizika hypovolémie jsou známa, uvědomujeme si rizika možné hypervolémie relativně nedlouhou dobu, ve světle poznatků o roli endoteliální glykokalyx a riziku jejího dalšího poškození zvýšeným kapilárním hydrostatickým tlakem. V práci je jasně poukázáno na paradox, kdy dnes známé a respektované dynamické parametry odvozené od předtížení (variabilita tepového objemu, pulzního a systolického tlaku) – o jejichž prediktivní hodnotě dnes v intenzivní medicíně panuje obecná shoda – stále nejsou považovány u popálených za standard monitorace či nejsou alespoň obecně doporučovány. Dále jsou popsány základní kardiopulmonální interakce, z nichž aplikace dynamických parametrů předtížení vychází a jsou popsány jednotlivé komerčně dostupné monitorovací technologie tyto fyziologické skutečnosti využívající.

Na základě dosavadní léčebné praxe i dostupných literárních údajů formulovala dr. Tokarik hlavní hypotézu studie. Tou je předpoklad, že substituční objemová terapie v průběhu popáleninového šoku vedená dle obvyklého léčebného schématu a korigovaná kombinací dynamických parametrů předtížení a hodinové diurézy, oproti standardnímu hodnocení pouze dle hodinové diurézy, povede k redukci podaného množství tekutin, aniž by došlo k projevům hypovolémie a orgánové hypoperfúze. Dynamické parametry předtížení byly ve zkoumané skupině sledovány technologií LiDCO. Studie byla koncipována jako klinická, prospektivní, monocentrická a randomizovaná, jasně byly popsány sledované parametry i sekundární cíle studie. Byla stanovena vstupní i vylučovací kritéria a byl získán souhlas příslušné Etické komise (je v dizertaci přiložen). Pacienti byli v prvních 24 hodinách léčeni podle předem známého léčebného postupu. K analýze stanovených dat byly použity přiměřené statistické metody. Ke koncepci studie a zvolené metodologii nelze mít výhrady.

Do studie bylo celkem zařazeno 21 popálených, s převahou mužů. Do kontrolní skupiny bylo zařazeno 11 pacientů, ve zkoumané 10. Obě skupiny se nelišily věkem, rozsahem popálené plochy, vstupním APACHE skóre a zastoupením inhalačního traumatu. Celková úmrtnost byla 22%. Ve zkoumané skupině bylo v prvních 24 hodinách užito nižší množství krystaloidů (průměrně o 53%), aniž by to nepříznivě ovlivnilo hodinovou diurézu, SOFA skóre, vstupní a po 24 hodinách zjišťovaný deficit bazí, index kapilárního úniku, střední arteriální tlak či užití vazopresoru. Prvotní hypotézu studie lze považovat za prokázanou. Popálení v obou skupinách se během 24 hodin nelišili kumulativní bilancí tekutin. Během dalšího pobytu se nelišili ani délkou umělé plicní ventilace, pobytu na JIP či mortalitou.

MUDr. Tokarik zvolila metodu klinické prospektivní randomizované studie. Takový přístup je v doktorském studijním programu *Fyziologie a patofyziologie člověka* použitelný, byť fakticky komplikovaný – je potřeba schválení Etickou komisí, zařazování pacientů se odvíjí od pracovního rytmu pracoviště, vytvoření kontrolovatelných podmínek pro srovnávání je při vši metodologické pečlivosti limitované. Předností zvoleného přístupu je však získání klinicky relevantních poznatků, jinými slovy – šance aplikovat získaný fyziologický poznatek do reálné léčebné praxe. Cílem studie bylo ověřit hypotézu, zda substituční objemová terapie v průběhu popáleninového šoku korigovaná podle kombinace dynamických parametrů předtížení a hodinové diurézy, oproti standardnímu hodnocení pouze dle hodinové diurézy, povede k redukci podaného množství tekutin, aniž by došlo k projevům hypovolémie a orgánové hypoperfúze. Hypotéza byla dosaženými výsledky potvrzena. Přínos dizertace vidím m. j. v tom, že prokazuje nepřiměřenost dosavadních dávkovacích schémat - především Parklandské formule - tekutinové resuscitace. Parklandská formule potřebu tekutin nadhodnocuje. Z dizertace také vyplývá potřeba využívat tzv. multimodální monitoraci oběhu. Tak lze souběžně posuzovat více parametrů, získat hlubší vhled do klinické situace a terapii individualizovat.

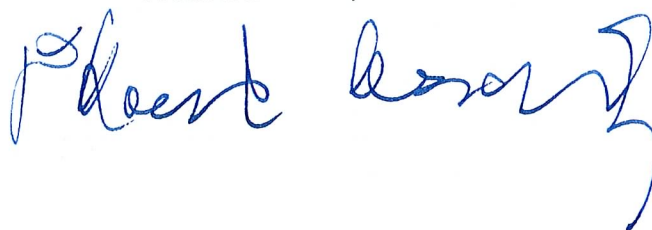
Základní hypotéza projektu MUDr. Tokarik se ukázala platnou: substituční objemová terapie v průběhu popáleninového šoku korigovaná kombinací dynamických parametrů předtížení a hodinové diurézy, oproti standardnímu hodnocení pouze dle hodinové diurézy, vskutku vede k redukci podaného množství tekutin, aniž by došlo k projevům hypovolémie a orgánové hypoperfúze.

Otázky pro doktorandku:

Sledované období činilo 24 hodin po přijetí do péče popáleninového centra. Lze předpokládat, že v té době byl popáleninový šok již u všech poraněných zvládnut? Jeho přetrvávání – se všemi nároky na objemovou léčbu – mohlo přesáhnout stanovenou časovou hranici a trvat déle. Lze předpokládat, že kdyby namísto arbitrární časové hranice bylo odeznění šoku vyznačeno hemodynamickými a metabolickými parametry byla by zjištění studie shodná?

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

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



příloha