



Klinika anesteziologie a resuscitace

3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy

Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

Šrobárova 50, 10034 Praha 10

Přednosta: doc. MUDr. František Duška, Ph. D., AFICM, EDIC

Tel: 267162461 Fax: 267163125 Email: karsec@fnkv.cz

Vážený pan

V Praze dne 8.3.2017

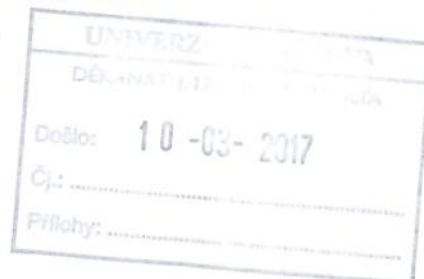
prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc.

KAR 2. LF a FN Motol

V Úvalu 84

150 06 Praha 5 Motol

CC: Odd. akademických kvalifikací 1. LF UK, Kateřinská 32, 121 08 Praha 2



Věc: Oponentský posudek habilitační práce MUDr. Miroslava Durily, Ph.D.

Vážený pane předsedo,

bylo mi velkou ctí prostudovat a posoudit habilitační práci *Význam viskoelastických metod tromboelastografie/rotační tromboelastometrie (TEG/ROTEM) na jednotce intenzivní péče* vypracovanou Dr. Durilou. Habilitační práce má 63 stránek textu uspořádaného do 6 kapitol. Příloha obsahuje portfolio 20 publikovaných prací, z nichž 8 jsou originální články v časopisech s IF, 3 kazuistiky, 3 dopisy editorovi a 6 přehledových článků v recenzovaných časopisech bez impakt faktoru.

V úvodu práce popisuje vznik metodiky TEG, její principy a využití, odlišnosti TEG a ROTEM. Text je přehledný, vhodně doplněný obrázky a grafy.

V první kapitole se zabývá metodikou odběru krevního vzorku a interpretací výsledku vyšetření. V experimentu (1) prokázal, že je možné vzorek na koagulační vyšetření odebírat jak z centrální žíly tak i z arterie (rozdíly jsou klinicky nepodstatné). Důležitá je správná metodika odběru vzorku - je třeba z odběrové linky odtáhnout pětinasobek mrtvého prostoru, aby nedošlo ke zkreslení výsledku (3). Autorem uveřejněné kazuistiky prokazují zkreslení výsledku vlivem standardně používaných aditiv (heparinaza, kaolin, tkáňový faktor) u TEG/ROTEM vyšetření. Aditiva sice zrychlí diagnostiku, ale mohou v některých případech zabránit stanovení správné diagnózy (2,4,5). V případě pochybností je možné provést vyšetření bez těchto látek (jako NATEM u ROTEM), které je v diagnostice koagulopatií nejpřesnější.

Dalšími experimenty (6, 7) ověřil skutečnost, že antikoagulace vzorku citrátem (a jeho následná rekalcifikace) vede ke zkrácení koagulačního času. Toto zkreslení se nejvíce projevuje v prvních 15-20 minutách po odběru, pak se hodnoty s časem již významně nemění. Pokud tedy

není nutné (nebo možné) provést vyšetření urgentně, je ideální zpracovat vzorek 30-60 minut po odběru. V praxi je nutné často řešit krvácení u hypotermických pacientů (úrazy z terénu, rozsáhlé operační výkony). Skutečnost, že tělesná teplota významně ovlivňuje koagulační parametry je dobře známa. Výhodou TEG/ROTEM vyšetření je možnost nastavit i teplotu zpracovávaného vzorku. Je tedy možné získat realistický pohled na aktuální koagulační situaci. Při následné léčbě a normalizaci koagulačního stavu u hypotermického pacienta může teoreticky dojít při zahřívání pacienta k „přestřelení“ koagulace a trombotickým komplikacím. V experimentu (8) se autor se svým týmem pokusil takovou situaci nasimulovat in-vitro. Vzorky krve od zdravých dobrovolníků ochladili na 30°C a přidali fibrinogen nebo PCC v dávce odpovídající doporučené terapeutické dávce. Vlivem fibrinogenu došlo k normalizaci křivky EXTEM i FIBTEM a poklesu intenzity fibrinolýzy. Zdá se tedy, že fibrinogenu je možné použít k léčbě hypotermií navozené koagulopatie. Naopak přidání PCC ke vzorku o teplotě 30°C koagulační časy prodlužuje (což si autor vysvětluje přítomností antikoagulačně působících látek jako je AT, heparin a protein C). Autoři si kladou otázku, zda substituce koagulačních faktorů u hypotermického pacienta nevede následně, po jeho zahřátí na 37°C, ke zvýšenému riziku trombotických komplikací. Tato tendence byla v experimentu naznačená, ale nenabyla statistické významnosti. Přesto se jeví jako bezpečnější provádět koagulační vyšetření při teplotě 37 C.

Část práce je věnována užití TEG/ROTEM u život ohrožujícího krvácení. Publikovány 4 kazuistiky, v první (9) popisuje situaci, kde se nedaří krvácejícího pacienta stabilizovat pomocí standardní substituce mraženými plasmami. Teprve při podání koncentrátů koagulačních faktorů ve formě fibrinogenu a PCC dochází k normalizaci koagulace dle EXTEM křivky. Klinicky ale krvácení i přes absenci koagulopatie pokračuje, proto provedena operační revize, kde potvrzen chirurgický zdroj krvácení. Autor tak demonstruje cílené užití fibrinogenu a PCC dle algoritmu založeného na TEG/ROTEM vyšetření. Součástí publikace (9) je i algoritmus cíleného podávání fibrinogenu, PCC, destiček a kyseliny tranexamové podle hodnot ROTEM. V kazuistice (10) popisuje případ pacienta na warfarinu krvácejícího do GIT. Byla podána iniciální dávka PCC a dále léčba řízena dle aktuálních hodnot ROTEM. Přes prodloužené INR (1.8) byl pacient operován bez další substituce PCC, protože křivka ROTEM zobrazovala normální koagulační stav. Z klinického pohledu stav koagulace mnohem lépe postihuje ROTEM než standardní koagulační testy. Odbouráním dosavadní praxe podávání mražené plazmy před invazivními zákroky u pacientů s prodlouženým INR by došlo k ekonomické úspoře i snížení výskytu komplikací související s jejím podáním. Kazuistiky (11,12) popisují stavy, kdy standardně prováděné vyšetření EXTEM/INTEM nedokázaly diagnostikovat poruchu srážlivosti u pacientů se sepsí. Příčinu krvácení odhalil až NATEM (nativní ROTEM bez použití aktivátorů koagulace). Přehledové články (13,14) mají za cíl lékařské veřejnosti ozřejmit roli TEG/ROTEM v diagnostice a léčbě peroperačního krvácení a pomoci tak k jejímu širšímu využití.

Autor sleduje i vztah mezi sepsí a koagulací. Na pacientech podstupující resekci jícnu (15,16) sleduje řadu biochemických a hemokoagulačních parametrů. Klade si za cíl najít marker, který by umožnil časně diagnostikovat septickou komplikaci. Do studie bylo zařazeno 43 pacientů, u 9 se rozvinula v pooperačním období sepse. Jako vhodný marker identifikoval AST,

jejíž hladina u septických komplikací roste již od 1. pooperačního dne. Hladina 1,13umol/l má v diagnostice sepse 89% senzitivitu a 72% specifitu). Zaznamenal také lineární korelaci mezi SOFA skóre a hladinou antitrombinu (negativní korelace) a D-dimery (pozitivní korelace). V kazuistikách (17, 18) autor demonstruje možnosti ROTEM v diagnostice a léčbě krvácejících pacientů s diseminovanou koagulopatií. Podání antitrombinu u pacientky (17) vedlo k normalizaci ROTEM nálezu. Implementací algoritmu léčby koagulopatií na základě TEG/ROTEM diagnostiky dochází ke snížení spotřeby mražené plazmy a z toho rezultující ekonomické úspory. Zároveň se minimalizují i komplikace související s podáváním plazem (19, 20).

Hodnocení práce:

Habilitační práce Dr. Durily přináší nové poznatky v oblasti správného technického provedení a interpretace moderního vyšetřování koagulace pomocí viskoelastických metod. Provedené experimenty jsou inovativní, vymyšlené praktikujícím klinikem – pragmatismus autorova pohledu, kdy za každým experimentem je jasně patrna konkrétní klinická otázka, která má být zodpovězena, považují za silnou stránku práce. Výsledky byly publikované v 8 originálních článcích v impaktovaných časopisech a metodicky jim nelze nic vytknout. Snad jen poslední část práce, týkající se prediktorů sepse vs. SIRS (publikace 15) či orgánové dysfunkce (publikace 16) u pacientů po ezofagektomii, je metodicky slabší – pro prediktory nejsou zobrazeny ROC křivky (publ. 15), korelace SOFA s antitrobinem jasně dána pákovým efektem (publ. 16, obr. 1). Praktické užití viskoelastografických metod je dále demonstrováno ve 3 kazuistikách, 3 dopisech editorovi a v 6 přehledových a popularizačních článcích.

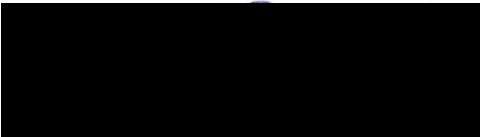
Ke dni 8.3. 2015 byly na Web of Science autorovy práce 29x citovány (bez autocitací) a jeho H-index má hodnotu 4.

Závěr:

Doporučuji práci přijmout v předložené formě a na jejím základě doporučuji udělit titul docent pro obor anesteziologie a resuscitace.

Vážený pane předsedo, ještě jednou děkuji za příležitost být oponentem této zajímavé habilitační práce.

V úctě a s pozdravem


František Duška

KAR 3. LF a FNKV