

## Posudek oponenta habilitační práce

### Masarykova univerzita Brno

**Fakulta:** Lékařská fakulta  
**Habilitační obor:** Vnitřní lékařství  
**Uchazeč:** MUDr. Jiří Pařenica, Ph.D.

**Pracoviště:** Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno  
**Habilitační práce:** Zánětlivá reakce a akutní poškození ledvin u pacientů s akutním infarktem myokardu komplikovaným kardiogenním šokem

**Oponent:** prof. MUDr. Radek Pudil, Ph.D.  
**Pracoviště:** I. interní kardiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

### Text posudku:

Práce je velmi zajímavá, vychází z analýzy unikátní studie – registru AHEAD network, který zahrnoval data 6 242 pacientů hospitalizovaných pro akutní srdeční selhání v 10 různých centrech v České republice.

Po formální stránce: Práce obsahuje 84 stran textu včetně 14 stran literatury, je členěna do úvodní části, ve které autor definuje kardiogenní šok a věnuje se problematice jeho vzniku v průběhu akutního infarktu myokardu (charakteristika IM, kardiogenního šoku, podán přehled možností terapie), dále autor podává patofyziologická základní data o rozvoji zánětlivé reakce u pacientů s kardiogenním šokem (zde dokládá některými zajímavými nepublikovanými daty), ve třetí části úvodu se věnuje problematice akutního poškození ledvin (s využitím RIFLE a KDIGO kritérií) a dále se věnuje možnostem využití biomarkerů.

Následně autor uvádí cíle práce, kterými byly: „1. Ukázat charakteristiku a dlouhodobou prognózu pacientů v kardiogenním šoku v rozsáhlém prospektivně sledovaném souboru pacientů hospitalizovaných v českých nemocnicích a zařazených do registru akutního srdečního selhání AHEAD network, 2. Popsat infekční komplikace u pacientů v kardiogenním šoku, pomocí krevních biomarkerů popsat zánětlivou reakci a posoudit možnosti využití těchto biomarkerů k časně diagnostice infekce a k predikci prognózy, 3. Posoudit přínos nových biomarkerů k časně predikci rozvoje akutního poškození ledvin a krátkodobé prognózy v souboru pacientů s akutním infarktem myokardu a pacientů v kardiogenním šoku.“ Cíle jsou stanoveny reálně.

Metodická část je složena ze tří oddílů: v první části se autor věnuje základní charakteristice AHEAD databáze, ve druhé části se věnuje vlastní studii, kde sledovaný soubor pacientů tvořili konsekutivně zařazení pacienti s akutním koronárním syndromem s elevacemi ST segmentů a splňovali kritéria pracoviště pro dg. kardiogenního šoku, zde autor aktivně pátral po přítomnosti infektu (mikrobiologické vyšetření tracheálního aspirátu, výtěrů z nosu, hrdla a kultivace moči), dále byla hodnocena přítomnost SIRS, laboratorně byly stanoveny troponin T (chybí uvedení generace diagnostické soupravy), dále byl stanoven prokalcitonin, pentraxin 3 a preseptin. Laboratorní testy byly provedeny celkem během sedmi stanovení v průběhu sedmi dnů hospitalizace. Ve třetí části metodiky se autor věnuje metodám hodnocení akutního poškození ledvin u pacientů se STEMI a kardiogenním šokem v soboru 593 pacientů léčených dPCI. Statistické metody jsou odpovídající.

Výsledky:

Základní demografická a klinická data pacientů v kardiogenním šoku a jejich porovnání se skupinou nemocných s edémem plic a mírným srdečním selháním jsou uvedena v tabulce číslo 6. Data jsou zajímavá. Přinášejí velmi cenný přehled o vstupní charakteristice pacientů v jednotlivých skupinách, způsobu volené terapie (arteficiální ventilace, provedených invazivních vyšetřeních, využití inraaortální balonové kontrapulzace, spektru používaných inotropních a vazoaktivních látek při terapii kardiogenního šoku). Autor podává výsledky použité terapie s ohledem na věk pacientů z celého registru, dále podává data o medikaci při propuštění a doplňuje mortalitní data. Analyzuje také prediktory mortality. Data jsou velmi cenná.

Ve druhé části jsou uvedeny výsledky sledování infekčních komplikací u 80 pacientů v kardiogenním šoku, kde se infekční komplikace vyskytla u 37 (46%) pacientů. Autor analyzuje klinická a mortalitní data. Je zajímavé, že pacienti s infekcí měli statisticky významně vyšší vstupní systolický i diastolický tlak v době přijetí (110/70mmHg). Za cennou lze považovat analýzu kultivačních nálezů těchto pacientů s ohledem na primární zdroj infekce a především analýzu průběhu hodnot sledovaných markerů zánětu/sepse (CRP, prokalcitonin preseptin a pentraxin 3) v čase podle podskupin pacientů (kardiogenní šok bez sepse, KŠ se sepsí, septický šok a STEMI). Autor dále podává ROC analýzu prognostické hodnoty sledovaných biomarkerů stanovených v prvních 24 hodinách ve vztahu ke 3-měsíční mortalitě pacientů.

Třetí část je zaměřena na problematiku akutního poškození ledvin u pacientů se STEMI a kardiogenním šokem se zřetelem na využití biomarkerů k časné predikci akutního poškození

ledvin. Analýza byla provedena u 665 pacientů, z nichž 102 mělo kardiogenní šok. Autor sleduje základní klinické a laboratorní charakteristiky a jejich rozdíly ve vztahu k přítomnosti akutního poškození ledvin. Dále se věnuje markerům oxidačního stresu a zánětu a hemodynamických parametrů v závislosti na poškození ledvin. Potvrzuje některá známá data a přináší i nová. Analýza je doplněna také ROC analýzou pro predikci rozvoje akutního poškození ledvin. Část diskuze je rozdělena logicky podle členění práce do třech oblastí, kterým se autor věnuje v předcházejících částech práce.

### **Poznámky k práci:**

1. V úloze číslo 1: v charakteristice pacientů v kardiogenním šoku z českého multicentrického registru akutního srdečního selhání AHEAD network je ve slovním komentáři opakovaně uveden počet vyhodnocených pacientů s kardiogenním šokem 783, ve všech tabulkách, které uvádějí charakteristiky souboru je uveden počet 738. Došlo k vyřazení těchto pacientů z nějakého důvodu z analýzy? Pokud ano, bylo by vhodné tento fakt uvést.
2. V části věnované septickému šoku jsou kromě pacientů zařazených do studie a podrobně charakterizovaných uvedeny ještě další kontrolní skupiny (obr. 9, jde o kontrolní skupiny pacientů se STEMI bez šoku a dále kontrolní skupina pacientů se septickým šokem). Zde by bylo vhodné uvést jejich základní charakteristiky a porovnání.
3. V části věnované roli markerů v predikci poškození ledvin byla stanovena řada markerů včetně troponinu I a T. Zde považuji za vhodné, aby byly uváděny jednotky k uváděným parametrům (například některá pracoviště uvádějí hodnoty NT-proBNP a BNP v pmol/l, jiné v pg/l). Současně by bylo vhodné ujistit čtenáře práce, že 10 různých pracovišť, která plnila databázi studie AHEAD, použilo a používá ke stanovení troponinu I tutéž diagnostickou soupravu (na území ČR se používá několik dg. souprav různých výrobců, které se mezi sebou mohou i řádově lišit).
4. Při hodnocení třetí části (parametry týkající se predikce rozvoje renální insuficience) autor provedl analýzu poměrně velkého počtu sledovaných markerů, z nichž některé se ukázaly být velmi zajímavými. Popis metodiky jejich stanovení a uvedení referenčních mezí by mohly velmi vhodně doplnit práci.

### **Otázky pro autora:**

1. Autor sledoval řadu biochemických markerů pro možnou predikci poškození ledvin a provedl analýzu řady dat. Který z těchto markerů považuje za nejužitečnější v klinické praxi? Je možné komentovat důvody výběru právě zvolených parametrů?
2. Autor přinesl reálný přehled použití vazopresorů v terapii kardiogenního šoku v průběhu STEMI. V oblasti akutní medicíny probíhá doposud neuzavřená diskuze o vhodnosti některých z nich, kdy použití každého má svá pro a proti, přičemž rozhoduje i individuální stav pacienta. Vzhledem ke zkušenostem autora v této oblasti bych se rád optal jaký má názor na volbu jednotlivých typů vazopresorů u kardiogenního šoku v průběhu STEMI.
3. Ve své práci se autor věnuje analýze výsledku použití intraaortální balonové kontrapulzace, která se často používá v terapii kardiogenního šoku u nemocných se STEMI. Ve světle některých výsledků z posledních let se diskutují komplikace užití této terapie ve vztahu k mortalitě pacientů s kardiogenním šokem. Bylo by možné doplnit tato data?

### **Celkové zhodnocení habilitační práce:**

Autor provedl analýzu klinických dat unikátního registru pacientů s akutním srdečním AHEAD network z výše uvedených tří pohledů (klinické charakteristiky a prognostická data u pacientů v kardiogenním šoku, dále část věnovaná pro praxi mimořádně významné otázce vzniku septického šoku a ve třetí části otázka predikce rozvoje renálního selhání). Tato analýza přináší unikátní data jednoho z nejrozsáhlejších registrů i z pohledu světového písemnictví. Habilitační práce přináší tedy velmi kvalitní a unikátní data, za kterými je velké množství práce autora a ukazuje jeho hlubokou znalost problematiky. Navíc, tato analýza přináší poznatky, které mají velký význam pro klinickou praxi s cílem časně identifikace rizikových pacientů. Po výzkumné stránce přinesla některá unikátní data a zasadila je do klinického kontextu. Habilitační práce dokládá vysokou kvalitu pracoviště, které stojí za vznikem a naplněním výše uvedeného unikátního registru pacientů s akutním srdečním selháním.

Na základě předchozího rozboru práce konstatuji, že habilitační práce MUDr. Jiřího Pařenici, Ph.D. přináší nové vědecké poznatky, v některých bodech potvrzuje a rozšiřuje dřívější pozorování jiných autorů.

**Na základě rozboru habilitační práce MUDr. Jiřího Pařenici, Ph.D. doporučuji práci přijmout v předložené formě a na jejím základě doporučuji udělit titul docent pro obor vnitřní lékařství.**

Prof. MUDr. Radek Pudil, Ph.D.  
I. interní kardiologická klinika  
Lékařská fakulta Univerzity Karlovy  
Sokolská 581  
500 05 Hradec Králové

V Hradci Králové, dne 9. září 2015