

# OPONENTSKÝ POSUDEK DIZERTAČNÍ PRÁCE

**Téma: Minimální myokardiální poškození po primoimplantaci kardiostimulátoru**

**Autor: MUDr. Tomáš Hnátek , LF UP Olomouc**

- **Téma**

V současné klinické praxi se vede diskuze o interpretaci elevace hodnot specifických markerů myokardiálního poškození. Implantace elektrod trvalé kardiostimulace je spojena s endokardiálním traumatem během fixace elektrody a bude patrně provázena elevací hodnot kardiospecifických enzymů, a to především vysoce senzitivního troponinu.

Z tohoto pohledu považuji zvolené téma za vysoce aktuální s předpokládaným přímým výstupem pro běžnou klinickou praxi kardiologických pracovišť.

- **Úvod**

V obsáhlém úvodu autor dokládá hlubokou znalost dané problematiky a věnuje se podrobně jak molekulární problematice srdeční kontrakce tak popisu biochemických metod užívaných ke stanovení srdečních biomarkerů. Vysvětluje též indikace k trvalé kardiostimulaci a popisuje zavedení endokardiálních elektrod.

- **Cíl práce**

Autor si stanovil 3 cíle práce, které v úvodu podložil výsledky velkých multicentrických studií, a to analyzovat změny kardiospecifických markerů po primoimplantaci kardiostimulátoru s použitím elektrod s aktivní fixací, závislosti na skiaskopickém času a srovnání s neselektovanou populací nemocných se srdečním onemocněním.

- **Metody**

Celá práce je opřena o 126 citací, strukturování odpovídá disertační práci. Bylo postupováno dle předem daného protokolu. Soubor 230 pacientů podstupujících trvalou kardiostimulaci je jistě statisticky reprezentativní. K hodnocení výsledků byly užity odpovídající statistické metody.

- **Výsledky**

Výsledky jsou prezentovány formou 6 tabulek a 9 grafů. Analýzou výsledků autor zjistil, že sérové hladiny troponinu I po implantaci stimulačních elektrod statisticky významně narostly do 6 hodin od výkonu a signifikantně poklesly do 18. hodiny po výkonu. Byla prokázána korelace nárůstu troponinu s délkou skiaskopického času. Stanovené cíle práce autor splnil.

- **Diskuze**

V diskuzi autor prokázal širokou znalost dané problematiky, srovnává svoje výsledky s výsledky dalších autorů. Diskutuje limitace, které je třeba mít na mysli při hodnocení dosažených výsledků. Upozorňuje na řadu nosologických jednotek spojených s pozitivitou myokardiálních biomarkerů, které je třeba v klinické praxi uvažovat při interpretaci elevace hodnot troponinu.

- **Připomínky** K výše uvedené práci mám následující formální připomínky
  - řada **zkomolených výrazů** – Biotronic (místo Biotronik – str. 43,45), zavachovalý (místo zachovalý str. 45), síně (místo sítě, str. 59), hoší (místo horší str. 68), vzásadě str. 69...
  - **nesystematické řazení citací** – 1,3,4,2,5 (schéma č. 1 je bez citace, i když patří k citaci č. 2, dále 71 – 76- 72
  - **chybné číslování grafů**: správně 1-8, potom následuje graf č. 6 (tedy č. 9)
  - **chybí názvy grafů** u grafů č. 1,2, 6 a 9 (označený jako č. 6), **chybí názvy tabulek** (popsaná pouze tab. č. 6, akceptovatelné u tab. č. 3 a 5)
  - **soubor pacientů je nepřehledně** částečně popsán v „Metodice“ na str. 41, kde je rozdělen dle indikačních diagnóz a dále v tabulce na str. 45 v oddílu „Výsledky“. Z nepochopitelných důvodů **není v tabulce uvedena skupina pacientů s chronickou renální insuficiencí**, i když je dále v textu referována skupina 48 pacientů s CHRI. Nejsou zde uvedeni pacienti s **CHOPN**, i když jsou cíleně zmiňováni v metodice jako skupina s falešnou pozitivitou troponinu. V tomto případě by se jistě hodilo zařadit samostatný oddíl „Soubor pacientů“ a přehledně jej popsat.

- **Otázky na autora**

- ❖ Jak si autor vysvětluje fenomén „rozevřených nůžek“, kdy po implantaci elektrod signifikantně roste v prvních 6 hodinách troponin, kdežto CKMB progresivně klesá?
- ❖ Co si autor sliboval od cíle č. 3, kdy byla sledována hladina troponinu u pacientů indikovaných k selektivní koronarografii? Tato skupina je nekorektně označena jako pacienti se srdečním onemocněním. Proč nebyl troponin sledován např. u pacientů s kardiostimulátorem, kteří by navíc mohli být zařazeni do podobných skupin dle stimulačních režimů?

- **Závěr**

Přes výše uvedené připomínky, po zodpovězení daných otázek, doporučuji tuto disertační práci k obhajobě. Práce splňuje podmínky dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb. s udělením titulu Ph.D. na základě úspěšné obhajoby.

Fakultní nemocnice Brno  
Interní kardiologická klinika  
Jihlavská 20, 625 00 Brno  
①

V Brně dne 21.3. 2016

Doc. MUDr. Milan Kozák, Ph.D.  
Zást. přednosty IKK pro školství  
Interní kardiologická klinika FN Brno

# OPONENTSKÝ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE

**Název práce:** Minimální myokardiální poškození po primoimplantaci kardiostimulátoru

**Autor:** MUDr. Tomáš Hnátek

**Pracoviště:** Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

I.interní klinika - kardiologická

Práce čítá 87 stran, 10 tabulek, 9 grafů, 5 schémat, 1 obrázek a 126 citací odborné literatury. Vlastní práce je rozčleněna do 8 kapitol – úvod, 6 podkapitol přehledu problematiky, hypotéza a cíle práce, metodika, výsledky, diskuse, závěr a literatura.

## I. Téma práce

Troponiny byly zpočátku pokládány za sensitivní markery ischemického poškození myokardu, ale s rozvojem vysoce senzitivních metod mohou být zdrojem pozitivních výsledků i při jiné etiologii poškození myokardu. V praxi je známo, jaké komorbidity ovlivňují hladinu troponinů, nicméně interpretace zvýšené hladiny troponinu při mechanickém poškození není ujednocena a nesprávná interpretace může mít pro pacienta negativní důsledky. Z tohoto pohledu je kvantifikace a chování hladiny troponinů v kontextu s běžným specifickým výkonem, jako je implantace kardiostimulátoru, velmi aktuálním tématem.

## II. Metodika zpracování

Uchazeč prokázal v iniciální části své práce velmi dobré znalosti v problematice biochemických markerů myokardiálního poškození i v oblasti kardiostimulace, včetně implantačních technik. Na základě těchto odborných znalostí správně stanovil hypotetické souvislosti a na jejich základě i cíle své práce. Užití pracovní i statistické metody jsou správně zvolené i dobře rozčleněné. Spis je po formální i odborné stránce dobře zpracován, provázen přehlednou a srozumitelnou dokumentací. Jsou zde naprosto zanedbatelné formální nedostatky (pod číslem 7 jsou 2 různé grafy, jeden samojediný obrázek je označen jako č. 5, charakteristika souboru není uvedena samostatně, ale je začleněna do metodiky a výsledků) a několik překlepů.

## III. Výsledky disertační práce

Jako klad vidím, že práce měla dostatečný počet probandů pro validní statistické zpracování a byla provedena na standardním vzorku pacientů se zastoupením komorbidit a rizikových faktorů odpovídajících výskytu těchto proměnných v běžné populaci indikované k trvalé kardiostimulaci. Práce potvrdila hypotézu, že čím delší/komplikovanější výkon, jehož podkladem je vícenásobný pokus o fixaci elektrody v myokardu, tím vyšší hodnota troponinu I. Vzestup troponinu byl s výjimkou 1 pacienta u všech implantovaných. Implantace byly prováděny ve zkušeném centru, jelikož u 82% byla při implantaci použita jen 1 fixace a pouze u 5% byly provedeny více jak 2 fixace, nicméně i tak práce ukázala, že více fixací = vyšší vzestup troponinu. Sledováním časového průběhu hladiny troponinu práce ukázala, že hodnoty se vždy zvyšují po 6 hodinách proti bazálním hodnotám a mírný pokles nastává v 18. hodině. Stanovení CKMB a myoglobinu není ke sledování míry poškození myokardu vhodné.

## IV. Splnění cíle disertační práce

Disertační práce svými výsledky splnila stanovené cíle a způsobem provedení této práce autor prokázal schopnost a připravenost k samostatné tvořivé vědecké činnosti.

## V. Význam pro společenskou praxi nebo pro další rozvoj vědy

Troponiny, jako specifické kardiomarkery, jsou pod polyfaktoriální vlivem. V diferenciálně

diagnostickém rozhodování má správná interpretace zvýšené hladiny troponinů a znalost chování této hladiny v periimplantačním období kardiostimulátoru důležitý význam pro širokou klinickou praxi

#### **VI. Otázky pro autora**

1. Výsledky Vaší práce ukázaly vyšší bazální hodnoty troponinu u fibrilace síní. Neporovnávali jste procentový nárůst troponinu v 6. hodině po implantaci u této skupiny a u ostatních?
2. Lze na základě Vaší práce doporučit nějakou cut-off hodnotu troponinu, která by odpovídala změně v důsledku vlastní implantace?
3. Neuvažovali jste o časovaných odběrech troponinu i u kontrolního souboru, což by více specifikovalo nárůst troponinu v souvislosti s implantačním výkonem?

#### **VII. Doporučení k obhajobě**

Na základě výše uvedeného doporučuji disertační práci MUDr. Tomáše Hnátka "Minimální myokardiální poškození po primoimplantaci kardiostimulátoru" k obhajobě a dále na základě úspěšné obhajoby k udělení akademického titulu Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.



Doc. MUDr. Petr Heinc, Ph.D.  
I. interní klinika - kardiologická  
Fakultní nemocnice Olomouc

..

V Olomouci dne 10. 3. 2016

## Oponentský posudek na disertační práci

**Autor práce:** MUDr. Tomáš Hnátek

**Pracoviště:** Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci  
a Ústřední vojenská nemocnice Praha

**Doktorský studijní program:** Vnitřní nemoci

**Školitel:** Prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc.

**Název práce:** Minimální myokardiální poškození po primoimplantaci kardiostimulátoru

**Oponent:** Doc. MUDr. Miroslav Novák, CSc.

**Pracoviště:** I.interní-kardioangiologická klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně

a) **Aktuálnost tématu, význam dizertace pro příslušný obor:** Téma práce je aktuální. Zavedení trvalé kardiostimulace (TKS) se v současnosti provádí nejčastěji za použití elektrod s aktivní fixací. Vyplavení troponinu I bylo i na našem pracovišti zjištěno opakovaně po zavedení TKS. Vždy je třeba brát v úvahu věk pacienta a komorbiditu, kterých s věkem přibývá, a všechny nemusí být známy. Zvyšuje se citlivost používaných metod k určení troponinu, čímž přibývá pozitivních nálezů. Nejdůležitější je správně zhodnotit význam tohoto nálezu pro konkrétního pacienta.

b) **Kvalita formálního zpracování:** Práce má 87 stran, sestává z úvodní stránky, poděkování, obsahu, abstraktu v českém a anglickém jazyce, rozsáhlého literárního úvodu (od anatomie srdeční sarkomery, vysvětlení molekulárního základu srdeční kontrakce, mechanismů myokardiálního a ischemického a neischemického poškození myokardu). Dále definuje jednotlivé troponiny, princip stanovení troponinů, normální hodnoty troponinů, dynamiky troponinů při myokardiálním poškození. V další části nás autor seznamuje s problematikou trvalé kardiostimulace – anatomii převodní soustavy, definicí pojmů v TSK, základními měřenými parametry během implantace. Následuje testovaná hypotéza, cíle studie, metodika, výsledky, diskuze, závěr, seznam zkratek a literatura (126 citací z české a zahraniční literatury, ze širšího pohledu).

Práce je psaná čtivým způsobem, je přehledná, desetinné členění obsahu umožňuje rychlou orientaci v textu.

c) **Zvolené metody a postupy:** Práce na kladené otázky odpověděla jasně. Odpovědi jsou podloženy matematickou analýzou dat s jejich statistickým zpracováním. Matematické metody

a statistické testy byly pro zpracování jednotlivých dat zvoleny správně. Formální úprava a jazyková úroveň práce je velmi dobrá. Vlastní publikace autora nejsou v práci uvedeny.

d) **Výsledky a závěry práce:** Práce přinesla výsledky, které svědčí o vysoké erudici doktoranda, schopnosti doktoranda vědecky pracovat. Potvrzeny hypotézy a cíle práce: Je možno konstatovat, že výsledky a závěry této doktorské práce jsou použitelné pro kardiology zejména na pracovištích zabývajících se trvalou kardiostimulací, ale i pro internisty k rozšíření znalostí o správné interpretaci zvýšených hladin troponinů I a T.

e) **Význam pro společenskou praxi, další rozvoj vědního oboru a možnosti aplikace v praxi:** Jak již bylo uvedeno, výsledky prezentované práce mohou být využívány v široké klinické praxi, nejen v kardiologii. Zvýšení troponinů je prokazováno u pacientů s fibrilací síní, tachykardií, srdečním selháním, peri-myokarditidou, po plicní embolizaci, s renální insuficiencí, se sepsí, po ischemickém iktu atd. Je nutné, aby si lékaři v různých oborech uvědomili význam pozitivních nálezů troponinů a vždy je korelovali s příznaky, dalšími výsledky a komorbiditami konkrétního pacienta.

f) **Dotazy:** 1) Jak často nabíráte troponin I u pacientů po implantaci kardiostimulátoru (ne u pacientů v této studii), tj. jak často mají pacienti po implantaci PM bolesti na hrudi?  
2) Při implantaci ICD je jak uvedeno, použita robustnější elektroda, event. testováno zrušení vyvolané arytmie výbojem. Je přímo úměrné zvýšení troponinu při použití výboje 20 J, 30 J a 40 J?

Doktorandská práce MUDr. Tomáš Hnátko „**Minimální myokardiální poškození po primoimplantaci kardiostimulátoru**“ splnila požadavky standardně kladené na disertační práce v daném oboru. Doktorand prokázal, že je schopen samostatně vědecky pracovat a proto na základě výše uvedeného doporučuji, aby po úspěšné obhajobě, a při splnění dalších podmínek daných Lékařskou fakultou Univerzity Palackého v Olomouci, byl **MUDr. Tomáši Hnátkovi** udělen akademický titul **doktor** ve zkratce **Ph.D.**, podle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb. v oboru Vnitřní nemoci.

V Brně, dne 21.3.2016

  
Doc. MUDr. Miroslav Novák, CSc.

I. interní-kardioangiologická klinika FN U sv. Anny  
a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně