

Oponentský posudek na doktorandskou disertační práci
MUDr Radima Janouška : Efekt jódové kontrastní látky na reziduální
ledvinné funkce u hemodialyzovaných nemocných

Lékařská fakulta UK v Hradci Králové, 2009

Předložená disertační práce má celkem 46 stran, z toho 37 stran vlastního textu, přehled literatury čítá 107 citací na 9 stranách a na závěr práce je připojen separát autorovy recentní práce s touto tematikou, otištěný v Journal of Cardiovascular and Interventional Radiology.

Práce je vhodně doplněna 8mi tabulkami, řazenými do textu. Vlastní práci předchází obsah, seznam zkratk a souhrn v češtině a angličtině.

Po jednostránkovém úvodu jsou nejprve krátce shrnuty základní poznatky o složení, vlastnostech a farmakokinetice současně užívaných jódových kontrastních látek, zásady jejich aplikace a nežádoucí reakce. Stučně je pojednáno o problematice jejich podávání u těhotných a kojících matek, u pacientů s tyreotoxikózou, s diabetem a u nemocných, kteří jsou léčeni radioaktivními izotopy jódu.

Následuje již obsáhlejší výklad (9 stran) současných poznatků o kontrastní nefropatii

Konečně obecná část je zakončena výkladem o možnostech užití nejódrových kontrastních látek, ať již na bázi negativního kontrastu – oxidu uhličitého – či gadolinia.

Cíl disertační práce je formulován na straně 27 jako odpověď na základní hypotézu, dle které by podaná jódrová kontrastní látka v množství větším než 60 ml měla ovlivnit reziduální funkci ledvin u hemodialyzovaných pacientů a vést ke snížení jejich denní diurézy.

Charakteristika souboru pacientů, metodiky sběru dat a jejich hodnocení, spolu s použitou metodou statistického zpracování jsou exponovány stručně na třech stranách textu.

Následuje prezentace výsledků názorně shrnutá do 4 tabulek.

Rozbor výsledků spolu s diskuzí představuje těžiště celé práce – zabírá 4 strany textu a je zakončen postuláty autora v jednostránkovém závěru.

Název práce vystihuje tematiku tak jak je v díle zpracována. Jedná se nepochybně o tematiku aktuální, které je věnována pozornost jak v zahraniční tak v domácí literatuře. Je také nesporné, že toto téma má bezprostřední dopad na aktuální praxi řady radiodiagnostických pracovišť.

Je třeba také ocenit, že Dr Janoušek si v rámci relativně složité a komplexní problematiky vytyčil ke klinickému ověření poměrně úzký, ale dobře definovaný cíl.

Po formální stránce je struktura práce kompaktní, úprava velmi dobrá, kapitoly jsou řazeny v logickém sledu. Rozsahem je práce stručná ale text je úsporný, zaměřený čistě na danou problematiku a jsou hojně užívány zkratky, jejichž seznam je v úvodu díla. Zde mám drobnou připomínku – zkratka IAC pro jodovou kontrastní látku je v textu často uváděna jako ICA.

V práci je jen minimum překlepů bez gramatických chyb. Drobné překlepy jsou v anglickém souhrnu.

Literatura je číslována v pořadí jak se odkazy řadí v textu, nikoliv abecedně, což není na závadu a literární citace jsou přesné.

Úvodní kapitoly práce jsou věnovány charakteristice jodových kontrastních látek, jejich chování v organismu a farmakologickým vlastnostem, zásadám jejich užívání a nežádoucím reakcím po intravaskulárním podání. Údaje zahrnují vše podstatné, forma je stručná.

K textu:

Formulace „...o významu JKL na reziduální diurézu .. na str. 4 je nejspíše překlepem.

Mám však připomínku k definici osmosy – na str. 7 je chybně uvedeno, že rozpouštědlo přechází z prostředí o vyšší koncentraci přes polopropustnou membránu do prostředí o nižší koncentraci. Právý opak je pravdou.

V tabulce na str. 10 jednotka megapascal – správně MPa nikoli Mpa. Zkratky MPa a cP nejsou uvedeny na seznamu zkratk, přitom je tam např. hod.

Výklad patogenezy nežádoucích reakcí se opírá o recentní literární prameny a je ve shodě se současným pohledem na tyto otázky.

7. kapitola se zabývá kontrastní nefropatií včetně metodik stanovování funkce ledvin, stadií chronického postižení ledvin a otázkou odhadu tzv. bezpečného množství podané jódové kontrastní látky. Podrobněji jsou rozebrány prostředky prevence kontrastní nefropatie: hydratace organismu, akutní hemodialýza, hemofiltrace a farmakologická prevence.

V oddílu 7.1.5 jsou vyjmenovány rizikové faktory kontrastní neuropatie (Tabulka 2). Mám zato, že výčet není vyčerpávající. Chybí např. transplantovaná ledvina, solitární ledvina, nefrotický syndrom, myelom, HIV nefritida. Může to autor okomentovat ?

8. kapitola rovněž relativně obsáhle pojednává o DSA s použitím CO₂. Je patrné, že s touto ne zcela běžnou metodikou je autor dobře obeznámen včetně jejích možných komplikací.

Kromě DSA je známo užití oxidu uhličitého i při perkutánní cholangiografii, to zmíněno není.

Na str. 24 čteme o komplikaci vyvolané vstříkem velkého množství oxidu uhličitého do cévy. Nikde se však nehovoří o bezpečném množství CO₂ při jedné aplikaci.

9. kapitola o použití gadolinia jako intravaskulární kontrastní látky při rtg vyšetřeních je stručná, neboť riziko nefrogenní systémové fibrózy, známe z MRI, ji diskvalifikuje právě u nemocných se sníženými ledvinnými funkcemi.

Na základě všech poznatků uvedených v první části práce přistupuje autor k formulaci pracovní hypotézy a vytyčení cíle své klinické práce.

Zaměřuje se na skupinu dialyzovaných pacientů, která je co do počtu rizikových pacientů v dnešní klinické praxi významná a na které se dá dobře testovat účinek podané jodové kontrastní látky na reziduální ledvinné funkce. Ve světle literárních údajů se dá předpokládat, že intravenózní podání jodové kontrastní látky v množství vyšším než 60 ml může nepříznivě ovlivnit jejich zbytkové ledvinné funkce a snížit denní diurézu. Studie je koncipována jako prospektivní, její provedení bylo rozloženo do čtyř roků, každý pacient byl sledován po dobu 6 měsíců.

Do sledování bylo zařazeno celkem 95 pacientů pravidelného hemodialyzačního programu, z nich 46 tvoří vlastní soubor, kterému byla podána kontrastní látka ze závažné klinické indikace. 49 hemodialyzovaných pacientů bez podání kontrastní látky představuje soubor kontrolní. Všem pacientům vlastního souboru byla podána za standardních podmínek též kontrastní látka – neiontový dimer iodixanol.

Oba soubory jsou dostatečně klinicky charakterizovány, je stanovena přesná metodika laboratorních kontrol i kalkulace kreatininové clearance založené na 24hodinovém sběru moče a standardizovaná na povrch těla. I když tato hodnota neodpovídá skutečné glomerulární filtraci, odráží dobře reziduální renální exkreační kapacitu a umožňuje sledovat dynamiku změn glomerulární filtrace, což je s ohledem na vytyčený cíl práce podstatné. U vlastního souboru pacientů byly pak porovnávány hodnoty reziduální renální exkreační kapacity a 24hodinového objemu moče 3 měsíce před provedením kontrastního vyšetření a tři měsíce po tomto vyšetření v měsíčních intervalech. U kontrolní skupiny byly tyto parametry sledovány obdobně za celé období 6 měsíců.

Domnívám se, že tento protokol umožňuje objektivní posouzení vytyčené problematiky a že počty pacientů v obou skupinách jsou dostatečné pro validní statistické zpracování.

Prezentace měřených dat pacientů obou souborů formou tabulek je stručná a přehledná. Statistické vyhodnocení rozdílů naměřených hodnot mezi oběma soubory formou dvouvýběrového t-testu a neparametrického Kolmogorov-Smirnovova testu je formálně správné, změny hodnot v průběhu sledování byly hodnoceny neparametrickým Wilcoxonovým testem a rozdíly v pohlaví Fischerovým přesným testem. Hladina významnosti α byla 0,05.

Jak vyplývá z těchto čísel lze oba soubory považovat za srovnatelné jak co do pohlaví tak co do stáří.

Mediány průměrných denních objemů moče i reziduální renální exkreační kapacity klesly významně ve sledovaném období u obou souborů. Byl statisticky vyhodnocen průměr poklesu obou sledovaných parametrů a porovnány oba soubory – zde nebyl nalezen statisticky významný rozdíl.

V navazující diskuzi jsou tyto výsledky analyzovány v kontextu širšího rozboru změn reziduálních ledvinných funkcí u pacientů s chronickým renálním selháváním. Autor kriticky připouští jisté limitace závěrů své studie s ohledem na skutečnost, že nebyla přesně počítána vlastní glomerulární filtrace, což běžná praxe dialyzačního střediska nedovoluje. Nicméně sledování relativních změn renálních funkcí v čase je pro splnění vytyčených cílů práce dostačující, s čímž lze souhlasit. Komparace s výsledky jiných autorů je obtížná s ohledem na rozdíly v použité metodice.

Domnívám se však, že jak co do počtu pacientů tak co do metodického zpracování celého souboru přináší práce Dr Janouška validnější výsledky než citované práce.

Závěr je formulován stručně: dle výsledků studie jsou dlouhodobě zbytková diuréza i reziduální funkce ledvin u hemodialyzovaných pacientů ovlivněny intravenózním podáním izoosmolární neiontové jodové kontrastní látky jen nesignifikantně, zejména ve srovnání s přirozeným poklesem těchto parametrů v průběhu chronického renálního onemocnění. Klinický dopad tohoto zjištění je zřejmý a autor jej rozvádí v závěrečném postulátu.

Po prostudování dizertační práce bych si dovolil položit autorovi tyto otázky:

1. Některé literární citace uvádějí, že incidence nežádoucích reakcí na intravaskulární podání jodové kontrastní látky je vyšší po intravenózní aplikaci. Na str. 14 Vaší práce citujete literární údaj, dle kterého pro vznik kontrastní nefropatie je rizikovější intraarteriální podání jodové kontrastní látky. V diskuzi se této otázce nedotýkáte, pacienti Vašeho souboru dostali kontrastní látku nitrožilně. Mohl byste to komentovat ?
2. V závěru uvádíte, že v indikovaných případech je u hemodialyzovaných pacientů přijatelnější provedení kontrastního vyšetření izoosmolární neiontovou kontrastní látkou než použití gadoliniové kontrastní látky. Ve světle recentních poznatků o nefrogenní systémové fibroze je o pochopitelné. Máte na Vašem pracovišti nějaké zkušenosti s aplikací gadolinia při rtg vyšetřeních ?
3. Je známo, že Česká radiologická společnost vydala v roce 2007 metodický list k intravaskulárnímu podání jodových kontrastních látek – citujete jej v přehledu literatury. Existuje i dokument „Indikační kritéria pro zobrazovací metody“, vydaný v roce 2003 ve Věstníku MZd ČR. Obě tato česká doporučení rozebírá nefrolog dr L.Svoboda v článku který rovněž citujete. Závěrem v něm doporučuje revizi některých bodů těchto doporučení. Jaký je Váš názor na tuto otázku ?

Závěr:

Předložená dizertační práce je zpracována zodpovědně a na velmi dobré formální úrovni. Téma je aktuální, související problematiku autor exponuje stručně a jasně.

Cíl práce je vytyčen tak, aby získané poznatky přispěly k řešení otázky indikace či kontraindikace rtg vyšetření u hemodialyzovaných pacientů, při kterých je třeba aplikovat jodovou kontrastní látku.

Soubory pacientů – vlastní a kontrolní – jsou dobře definovány, použitá metodika klinického a laboratorního sledování reziduálních ledvinných funkcí je adekvátní praxi hemodialyzačních center. Statistické zpracování výsledků i jejich prezentace jsou správné.

Lze tedy konstatovat, že vytyčené cíle práce byly splněny a autor prokázal schopnost samostatné vědecké práce.

Dizertační práce MUDr Radima Janouška splňuje dle mého názoru předepsané podmínky a doporučuji ji proto k obhajobě.

V Praze dne 29.1.2010

doc MUDr Jan Šprindrich, CSc