

Oponentský posudek na disertační práci Mgr. Veroniky Krnáčové „Hypoglykémie jako akutní komplikace diabetes mellitus“

Předložená disertační práce “Hypoglykémie jako akutní komplikace diabetes mellitus“ je předkládána jako standardní textová část, která má strukturu obvyklou pro disertační práce a dále jsou přiloženy 4 práce in extenso.

Z toho jsou dvě již publikovány

Hypoglycaemia with oral antidiabetic druha v časopise Drug safety 2009

Hypoglycaemia with pioglytazone:analysis of data from the prescription_event monitoring study v časopise J. evaluation in clinical praktice 2010

A další dvě práce jsou v recensním řízení

Severe hypoglycaemia requiring the assistance of emergency medical service – frequency, cause and symptoms v časopise Biomedical Press

Některé aspekty závažné hypoglykémie vyžadující příjezd Zdravotnické záchranné služby v časopise Urgentní medicína

Téma práce je velice aktuální a práce se zaměřuje na výskyt hypoglykémie klinicky významné a sledování faktorů, které ji vyvolávají, nebo se na jejím rozvoji přímo podílejí. Neznám žádnou jinou práci, která by se v takovém rozsahu touto problematikou zabývala a hlavně, která by analyzovala příčinnou souvislost.

Úvod je napsán velice přehledně a dostatečně stručně tak, aby byly jasně vysvětleny základní termíny a souvislosti jak klinické, tak i epidemiologické. Oceňuji vložení kapitoly kontraregulační mechanismy hypoglykémie, která dává předpoklady pro pochopení rozvoje tohoto stavu a možné následky při pozdním záchytu a špatném léčení. Podobným způsobem jsou zpracovány i kapitoly související s typem diabetu. Oceňuji stručnost a dobrou vyjadřovací schopnost autorky, která dokázala vybrat to podstatné a nezabývat se přílišnými podrobnostmi, které by pro vlastní práci neměly podstatný smysl.

Cíle práce jsou jasně definovány

- analyzovat výskyt hypoglykémie v definované populaci, její charakter a faktorů, které se spolu s léčivý na tomto stavu podílejí. Tato část práce byla provedena ve Velké Británii,
- v další části bylo cílem analyzovat výskyt hypoglykémie vyžadující příjezd Záchrané služby v oblasti Královéhradeckého kraje.

Komentář k vlastní práci. Jsem rád, že autorka již při diskusi o vlastní práci se nesoustředila pouze na popis získaných dat, ale již od začátku je naprosto zřejmé, že hlavní zaměření je na faktory, které přispívají k rozvoji hypoglykémie a vysvětlení vzniku tohoto stavu a nikoliv na pouhé sbírání dat a jejich pasivní popis.

Metoda sběru nežádoucích účinků ve Velké Británii formou zelených karet je známa a dlouhodobě používána a je jí možno považovat za klasickou pro sledování NÚL u nově zaváděných přípravků na trh. Jedná se o metodu, která je velice vhodná pro řešení definovaných cílů. Také metody analýzy jsou vhodně volené a zaručují objektivitu zpracování. Z hlediska výsledků došlo k potvrzení, že nebezpečí vzniku hypoglykémie je

nižší u thiazolidindionů ve srovnání s glinidy. Sám jsem neočekával, že bude tak velký rozdíl mezi repaglinidem a nateglinidem. Úvodní firemní informace tak velký rozdíl nenaznačovaly. Nižší frekvence při sledování v běžné praxi je obvyklá a je dána rozdíly mezi klinickými studii a rutinní praxí. Došlo také k potvrzení, že nebezpečí hypoglykémie je nejvyšší na začátku terapie, což je tradováno v učebnicích, ale každý objektivní doklad pro toto tvrzení je velice cenný. Vysvětlení autorky je plně akceptabilní a jenom dokumentuje snahu a racionální vysvětlení sledovaných ukazatelů. Pohlavní rozdíly ve výskytu hypoglykemií po thiazolidinonech jsou velice zajímavé a jenom potvrzují tento již dříve popsany trend. Domnívám se však, že nám definitivní vysvětlení stále chybí.

V další části jsou velice hezké výsledky srovnávající frekvenci hypoglykémie při použití kombinaci glitazonů s insulinem a deriváty sulfonylurey. Domnívám se, že tady kvantitativní data jsou velice významná a podobné srovnání jsem v takto srovnatelné a kvantifikovatelné podobě nenašel. Cox – proportion model není u nás často používán, přestože v anglosaském písemnictví je zmiňován se zdůrazněním výhod, které přináší při hodnocení dlouhodobého sledování rizika. Pokládám jeho použití za jednoznačně adekvátní zvolené problematice. Je zajímavé, že nebyl vztah mezi dávkou pioglitazonu a výskytem hypoglykémie.

Pravděpodobně to také bude svědčit o určitém stropovém (ceeling) efektu, které glitazony mají. Také zjištění, že kombinace s metforminem vykazuje nízký výskyt hypoglykémie zasluhuje další analýzu a hlavně možnosti vysvětlení tohoto efektu. V každém případě podporují obecně přijímanou tezi o metforminu jako základní terapii s nejnižším výskytem NÚL.

Obě publikované práce mají velice pěknou diskusi a je zřejmé, že se autorka snaží předkládat vysvětlení nalezených skutečností a na základě výborného výběru citovaných prací se jí to daří. Nebojí se i vyjádřit vlastní názor a z mého hlediska je to nejhodnotnější část celé práce.

V další části práce je sledován výskyt hypoglykémie v zásazích Záchrané služby. Opět sledování v terénních podmínkách a nikoliv v klinických studiích. Analýze byly podrobeny všechny výjezdy záchrané služby v kraji a výskyt hypoglykémie. Cílem bylo nejenom kvantifikovat frekvenci a závažnost reakce, ale také shrnout léčbu, ukončení zásahu a případnou nutnost hospitalizace. Opět s jasnou snahou analyzovat příčiny a průběh závažné reakce. Za velice závažné zjištění považuji fakt, že 68% pacientů si neuvědomovalo, že se hypoglykémie rozvíjí. I když tato skutečnost je uváděna jako možnost, přesto mne překvapilo vysoké procento pacientů. Navíc se jedná o pacienty, kteří nebyli nově léčení. Opravdu souhlasím, že to pravděpodobně koreluje s vysokým procentem pacientů, kteří měli poruchy vědomí a tak dochází ke snížení sebekontroly. Nízké použití glukagonu a také nízký počet pacientů, kteří mají k dispozici glukagon je sice překvapivá ve srovnání se zahraničím, ale u nás je dlouhodobě poukazováno na nízkou frekvenci, jeho použití, ale hlavně nechť lékaři předepisovat glukagon jako preventivní přípravek, který má pacient k dispozici doma. Pro tuto skutečnost také svědčí celková spotřeba, která je mírně nad hranicí 5000 balení za rok – včetně nemocničního používání a rezerv pro akutní medicínu. Pokládám tento trend za dlouhodobý a jeho příčinou není ani regulace ze strany zdravotních pojišťoven, které nekladou předepisování úhradová omezení.

Závěr práce je formulován velice korektně a stručně. Jsou zdůrazněny základní získané údaje a velice opatrně komentován vliv vyvolávajících faktorů.

Literatura je perfektně zpracována a nejsou uváděny publikace, které bezprostředně nesouvisí s vlastní prací. Práce s literaturou a uvádění citací je opravdu příkladné.

K vlastní práci nemám žádné významné připomínky, jenom snad některé dotazy

- Dá se ze sledování hlášení NÚL pomocí zelných karet odhadnout frekvence všech NÚL u sledovaných přípravků?

- V čem vidíte hlavní výhody použití metody Cox-proportional-hauards
- Jaká by byla vaše interpretace nízkého výskytu komplikací při kombinované léčbě metforminem

Závěr

Celkově hodnotím předloženu práci jako výrazně nadprůměrnou, pro což svědčí i velice pěkné zahraniční publikace . Nejvíce si na práci cením schopnost vyjadřovat vlastní názor, který je opřen o literární údaje, ale mnohdy jde až za tuto hranici. Sledování souvisejících faktorů a jejich uplatnění při rozvoji a terapii hypoglykémie patří k dalším kladům předložené práce.

Podle mého názoru práce splňuje všechny požadavky kladené na disertační práci a proto ji doporučuji k obhajobě.

Prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc.

V Praze dne 7.10.2011