

Oponentský posudek disertační práce MUDr. Michaely Routhu na téma Predikce jaterní encefalopatie po zavedení transjugulární intrahepatické portosystémové spojky

Předložená disertační práce MUDr. Routhu se týká možnosti rozvoje hepatální encefalopatie po transjugulární intrahepatické portosystémové spojky (TIPS). V obsáhlém literárním úvodu, který by sám dostačoval na monografii, se věnuje různým typům jaterních chorob a problematice TIPS. Detailně se pak zabývá jaterní encefalopatií (JE).

Aktuálnost zvoleného tématu

Chronická jaterní onemocnění jsou častou záležitostí. V určité fázi dochází u nich k rozvoji portální hypertenze. K významným léčebným opatřením u portální hypertenze se řadí provedení TIPS, které bývá často doprovázeno rozvojem JE. Tato se manifestuje širokým spektrem neurologických a psychiatrických příznaků od subklinické formy po kóma, zhoršuje kvalitu života po TIPS a snižuje šanci na přežití. Dosavadní studie, které zkoumaly faktory ovlivňující rozvoj JE, udávaly inkonzistentní výsledky. Z toho vyplývá aktuálnost tématu v současné medicíně, kdy je kladen důraz na kvalitu života nemocných s chronickými chorobami, kteří mohou díky současnému pokroku v medicíně vést smysluplný a kvalitní život.

Cíle práce

Výzkumná část dizertace je rozdělena na dvě samostatné studie. Cílem první práce byla predikci rozvoje JE po TIPS na velkém souboru nemocných a cílem druhé práce bylo sledování dynamiky kognitivních změn u nemocných po zákroku TIPS.

Takto formulované cíle byly jednoznačně splněny.

Ke zvoleným metodám zpracování

Metodika

První ze dvou studií byla retrospektivní. Předmětem studie byla asociace faktorů přítomných před TIPS a výskytu manifestní JE po TIPS. Do této retrospektivní studie byli zahrnuti pacienti, kteří podstoupili TIPS ve FN HK (Fakultní nemocnici Hradec Králové), ve které se TIPS provádí od r. 1992. Pacienti byli sledováni po TIPS během týdenní hospitalizace na

interním oddělení, poté byli v telefonickém kontaktu s hepatologickou sestrou, a měli pravidelné kontroly 1 měsíc, 3 měsíce a poté každých 6 měsíců po TIPS. V této části se jednalo hlavně o utřídění velkého množství dat, které bylo nutno získat ze zdravotnické dokumentace, přípravu dat ve formě vhodné pro statistické zpracování a volbu adekvátních metod pro statistickou analýzu. Volba statistických metod byla pro účely práce adekvátní.

Druhá studie byla prospektivní kohortová studie. Do souboru byli zařazeni pacienti podstupující TIPS ve FN HK mezi lety 2009 a 2011, kteří souhlasili s účastí ve studii. Pacienti se zřejmou závislostí na alkoholu byli ze studie vyloučeni. U těchto nemocných byly hodnoceny změny kognitivních funkcí po TIPS. Pacienti podstoupili kognitivní vyšetření před, jeden měsíc po a šest měsíců po TIPS. Frekvence vyšetření byla zvolena dle známé skutečnosti, že JE se vyskytuje především během prvních třech měsíců po TIPS. Diagnózu JE stanovil kvalifikovaný psychiatr, který také prospektivně telefonicky monitoroval nemocného po dobu 2 měsíců. Diagnóza byla podpořena použitím standardní baterie neuropsychologických testů pro stanovení jaterní encefalopatie PHES (Psychometric Hepatic Encephalopathy Score). PHES obsahuje několik subtestů zaměřených hlavně na pozornost a rychlost zpracování informací.

K výsledkům disertace

1. Studie: Predikce rozvoje hepatální encefalopatie po TIPS

Z celkového počtu 895 pacientů byl získán konečný soubor 678 pacientů. Většinu pacientů tvořili muži (64%) s alkoholickým postižením jater (55%) a krvácením z jícnových varixů (54%). Autorka zjistila, že 7 proměnných signifikantně souviselo s rozvojem JE. Věk, portální tlak před TIPS, některé laboratorní hodnoty (hladiny kreatininu, aspartát transaminázy a albuminu), komorbidita s diabetem a etiologie portální hypertenze (u 64% pacientů s virovou hepatitidou a 65% nemocných s alkoholickým postižením jater došlo k rozvoji JE) byly významně spojeny s rozvojem JE po TIPS.

2. studie: Kognitivní změny u pacientů po TIPS

Bylo provedeno 58 neuropsychologických vyšetření u 25 pacientů. Bylo zjištěno, že v časovém vývoji se pacienti po TIPS rozdělují na 2 skupiny – ti, kteří se po TIPS zlepšili a ti, kteří se zhoršili. Byly porovnány charakteristiky běžně spojené se vznikem JE po TIPS v

souboru zlepšených pacientů a zhoršených pacientů (včetně použití preventivních medikamentózních opatření). Průměrný věk kognitivně zhoršených pacientů byl 62 let, průměrný věk zlepšených pacientů byl 57 let. Toto ukazuje na roli věku v procesu uzdravování po TIPS. Regresní model úspěšně klasifikoval 60% případů.

Nové poznatky, které práce přinesla a význam pro společenskou praxi nebo další rozvoj vědy

První studie objasňuje, které faktory jsou v naší populaci spojené s rozvojem manifestní JE po TIPS na velkém objemu retrospektivních dat. Studie potvrdila význam věku, portálního tlaku před TIPS, kreatininu, diabetes mellitus a etiologie portální hypertenze v rozvoje manifestní JE v incidenci po TIPS. Výsledky mohou sloužit lepšímu výběru nemocných, kterým bude zákrok TIPS proveden, zatímco pro jiné pacienty bude vhodnější jiný léčebný postup.

Ve druhé studii z pilotního výzkumu vyplývá, že u signifikantní podskupiny pacientů se kognitivní funkce se po TIPS zlepší. Tento nálezn by mohl podnítit nový směr ve výzkumu JE po TIPS, který byl doposud spíše centrován na pacienty, jejichž kognitivní funkce se po TIPS zhoršily. Toto opět může sloužit lepšímu výběru léčebné metody jaterního selhávání u konkrétních nemocných, tedy individualizované medicíně.

Připomínky a dotazy

K uvedené práci si dovoluji mít následující dotazy:

1. První studie se týkala retrospektivního hodnocení řady dat, na jejichž sběru se podílela řada zdravotnických profesionálů. Jak autorka dospěla k výběru sledovaných proměnných a jaký byl podíl vlastní práce na výsledcích (bylo nutno projít zdravotnických materiál téměř od 900 nemocných, vyselektovat údaje a zpracovat je pro statistické hodnocení)?
2. Jakým způsobem byli vyloučeni nemocní s alkoholovou závislostí (z první práce vyplývá, že většina nemocných trpí právě alkoholovým postižením jater)?
3. Jaké jsou konkrétní návrhy pro bližší určení nemocných po TIPS, kteří mají šanci, že se jejich kognitivní dysfunkce zlepší?
4. Jaká další opatření včetně monitorování psychických funkcí byste navrhovala u nemocných, u kterých se kognice zlepšila?

Celkové zhodnocení

Studentka ve své práci prokázala schopnost interdisciplinárního přístupu k problematice a týmové spolupráce, bez které by takováto rozsáhlá a kvalitní práce nemohla vzniknout.

Uvedená disertační práce splňuje podmínky pro obhajobu.

Práci doporučuji k obhajobě dle § 47 VŠ zákona 111/98 Sb., studentka splnila požadavky standardně kladené na disertační práci v daném oboru a prokázala tvůrčí schopnosti.

V Brně 30. 5. 2016

Prof. MUDr. Eva Češková, CSc.