

## Oponentský posudek

### disertační práce Mgr. Martiny Křenové

#### Název práce:

#### **Studium trvalých následků intoxikací hepatotoxickými a nefrotoxickými látkami**

Předložená práce má celkem 102 stran včetně 179 citací, z toho je 17 vlastních prací autorky. Zahrnuje celkem 18 obrázků a 22 tabulek umístěných v textu. Velice užitečný je seznam zkratk umístěný za obsahem práce.

Pro svou disertační práci si Mgr. Křenová zvolila téma, které je jí pracovně blízké a je bezesporu z hlediska možných zdravotních poškození velice významné a aktuální – hepatotoxické a nefrotoxické intoxikace, s nimiž se Toxikologické informační středisko (TIS) setkává v dotazech lékařů i veřejnosti. Z pestré palety toxikantů, na něž byly zaměřeny dotazy v období 2000 - 2004 si vybrala dvě modelové noxy, jejichž současné působení je krajně nepravděpodobné: etylénglykol jako representant látek s primárně nefrotoxickým působením a Amanitu phaloides, která je zdrojem primárně hepatotoxických látek.

Cílem práce pak bylo zjistit počty intoxikací těmito látkami na základě dotazů zodpovězených TIS, popsat a vyhodnotit průběh akutních intoxikací a jejich vývoj v čase na základě relevantních biochemických a dalších markerů, posoudit prognostickou významnost těchto markerů, zvážit vhodnost současných terapeutických postupů a případně navrhnout jejich úpravu. Tyto cíle byly splněny.

Úvodní část sumarizuje přehledně a srozumitelně současné poznatky v hepatotoxickém a nefrotoxickém působení chemických látek včetně léků, poté charakterizuje biotransformaci, toxické projevy, jejich průběh a léčení u obou vybraných toxikantů. V metodické části zmiňuje charakteristiky pacientů vybraných pro hodnocení, fyziologická rozmezí vybraných biochemických parametrů, možnosti následného ambulantního sledování a popisuje způsob statistického zpracování dat. Autorce se tak podařilo sestavit soubor celkem 206 osob, které záměnou nebo úmyslně požily etylénglykol a 37 osob s prokázanou intoxikací muchomůrkou zelenou. Každý soubor pak porovnávala z hlediska věku, odhadnuté dávky, doby mezi intoxikací a ošetřením a hodnoty

biochemických parametrů charakterizujících nefrotoxické, hepatotoxické či další účinky, resp. odeznění těchto účinků.

Náhodné nebo úmyslné požití etylénglykolu patří mezi relativně časté intoxikace. Zarážející je, že za sledované období 4 let došlo k náhodné intoxikaci i u 24 dětí. I když množství, které děti vypily, bylo malé a nedošlo k úmrtí žádného z nich, je tato skutečnost názornou ukázkou nedostatečné péče v rodině a nedodržování základních bezpečnostních pravidel – skladování EG v plastových lahvích od nealkoholických nápojů.

Spektrum dospělých pacientů, kteří požili EG náhodně či úmyslně, je velice pestré. Liší se věkem, dávkou, zdravotním stavem předcházejícím intoxikaci, životním stylem postižených osob, dobou mezi intoxikací, hospitalizací, zahájením a způsobem léčby i důsledky toxického poškození. Autorka se s tímto problémem vyrovnala rozбором kasuistik jednotlivých případů. Statistické srovnání ukazovalo významné rozdíly mezi prognosticky příznivějším náhodným požitím a požitím v důsledku sebevražedného pokusu, i význam dávky a věku pro přežití. Rychlost úpravy hladiny kreatininu určující nefrotoxické poškození k normálním hodnotám je určena dávkou EG, vyšší hodnoty kreatininu a vyšší pH krve. V diskusi autorka porovnávala výsledky této studie s publikovanými studiiemi v jiných zemích. Průběhy následků intoxikace jsou relativně příznivé za předpokladu, že se pacientovi dostane rychlé pomoci a hospitalizace, což není v některých zemích pravidlem. Prognostický význam sledovaných parametrů lze určit obtížně; samotný odhad dávky je značně nepřesný, EG se rychle metabolizuje a jeho metabolit, kyselina glykolová, se u nás běžně nestanovuje.

K intoxikaci muchomůrkou zelenou dochází převážně neopatrností při sběhu hub a záměnou za jedlé houby. Zarážející je, že houbové pokrmy jsou podávány i malým dětem (viz Tab. 18, pacient č.3) a že tato houba může být použita i pro realizaci suicida. Rovněž u této intoxikace autorka zvolila popis jednotlivých případů formou kasuistik. Alterace sledovaných markerů hepatotoxicity byla vázána na vyšší protrombinového indexu.

Jednoznačná formulace preventivních přístupů je značně obtížná. Autorka sama upozorňuje, že např. zvýšená medializace a varování před intoxikací EG paradoxně může vyvolat i zvýšený výskyt zneužití pro sebevražedné pokusy. U obou intoxikací je důležitá včasná hospitalizace a včasné zahájení léčby. Pokud bylo možno sledovat pacienty i následně, ukázala se i výrazná schopnost regenerace jaterní i ledvinné tkáně.

Předložené výsledky disertační práce Mgr. M. Křenové jsou bezesporu přínosem pro oblast klinické toxikologie. S intoxikacemi tohoto typu se mohou setkat jak praktičtí či rodinní lékaři, tak i ambulantní specialisté a lékaři v nemocničních zařízeních, kteří by při

léčbě měli volit současně platné a účinné léčebné postupy. Z práce je patrné, že ne vždy tomu tak je.

K předložené práci mám několik otázek a připomínek, které však nesnižují odbornou hodnotu předložené práce:

#### **Otázky:**

1. Byly v projevech intoxikací sledovanými noxami a jejich důsledků včetně sledovaných biochemických parametrů pozorovány rozdíly vázané na pohlaví?
2. Je možno uvažovat o významu genetického polymorfismu jako o jedné z příčin odlišného průběhu intoxikace?
3. V grafu 1, který zaznamenává počet hospitalizovaných a sledovaných pacientů, je počet hospitalizovaných evidovaných dle ÚZIS o necelých o 20 % vyšší než počet sledovaných dle údajů TIS. Má tento rozdíl relevantní vysvětlení? Má význam z hlediska dalších neidentifikovaných zdravotních poškození?
4. Je možno formulovat a navrhnout jednoduchá preventivní opatření, která by snížila výskyt těchto intoxikací?

#### **Další připomínky:**

V práci se vyskytovaly i některé drobné překlepy či nejasné formulace. Tak např.:

s. 41 – Tab. 13 (a další tabulky) – autorka uvádí výsledky jako aritmetické průměry a

„intervaly variability“. Jen pro upřesnění – jedná se o směrodatnou odchylku?

s. 46 - 2. odstavec, 2. věta – opakuje se 2x „jsou“

s. 46 – předposlední odstavec – 12 pacientů se nedostavilo

s. 78 – 2. věta nahoře není zcela jasná. Autorka pravděpodobně chce vyjádřit, že některé noxy vyvolávají reversibilní a jiné ireversibilní poškození.

s. 81 – předposlední odstavec 2. věta nemá podmět.

s. 82 uprostřed – Ultrasonografie byla provedena atd.

**Závěr:**

Předložená práce prokazuje předpoklady autorky k samostatné tvořivé vědecké práci. Autorka prokázala schopnost pracovat s literaturou a odpovídající odborné znalosti využitelné v praxi. Výsledky své práce publikovala v několika mezinárodních časopisech i v recenzovaných periodících na národní úrovni.

Po prostudování předložené práce

**doporučuji**

disertační práci k obhajobě a na základě její úspěšné obhajoby doporučuji udělení akademického titulu Ph.D. za jménem dle § 47 Zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách.

Praha, 3.6.2007



Prof.. MUDr. Milena Černá, DrSc.

Katedra preventivního lékařství, 3. LF UK Praha