

Oponentský posudek dizertační práce

Mgr. Veronika Krnáčová, roz. Vlčková, Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie

Téma: Hypoglykémie jako akutní komplikace diabetes mellitus

Oponent: prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc.,

Diabetologické centrum IK IPVZ, Krajská nemocnice T. Bati, a.s. Zlín

Aktuálnost tématu: studie posledních let ACCORD, ADVANCE, VADT a další prokázaly, že hypoglykémie je závažnějším fenoménem intenzivní terapie diabetu, než se dříve předpokládalo. Snaha o snížení rizika chronických komplikací může být vyvážena negativním rizikem hypoglykémie. Hypoglykémie se od hyperglykémie liší také tím, že s hyperglykemií určitého stupně se dá žít i řadu let, aniž by svému nositeli způsobovala větší subjektivní potíže, kdežto hypoglykémie je stavem, který ohrožuje postiženého jedince. Hypoglykémie není jen akutní komplikací v diabetologii, ale promítá se i do dalších oborů medicíny. Hypoglykémie znamenají pro diabetes destabilizaci, ale jejich výskyt je nežádoucí i z dalších funkčních změn. Jejich screening je proto součástí každé kontroly diabetika a je nutno závčas řešit léčebná opatření, která mohou přispět k odstranění hypoglykémie. Poučení a spolupráce pacienta je nezbytným předpokladem, který podstatně ovlivní prognózu onemocnění. V diabetické literatuře je nedostatek prací, které by se zabývaly výskytem hypoglykemií. Asymptomatické jsou těžko zjistitelné, retrospektivní uvádějí údaje různě závažné hypoglykémie, nebývají zaznamenány ani opakované hypoglykémie spojené s částečnou poruchou vědomí a taktéž nebývají často zaznamenávány noční hypoglykémie. Tím vznikají značné nesrovnalosti v údajích o hypoglykemiích. Proto je práce autorky cenná, protože poskytuje informace o incidenci hypoglykémie a různých možných rizikových faktorech, které jsou dobře definovány a poskytuje reálný obraz výskytu hypoglykémie v praxi.

V teoretické části shrnuje současné znalosti o diabetu a jeho komplikacích a dále se pak podrobně věnuje hypoglykémii. Rozebírá podrobně problematiku hypoglykémie, z čehož vyplývá, že hypoglykémie se rozvíjí buď v důsledku zvýšeného odsunu glukózy z krve, tedy při její zvýšené clearanci nebo v důsledku zvýšeného přísunu glukózy z krve. V další subkapitole se věnuje defektní kontraregulaci u hypoglykémie, zdůrazňuje syndrom nepoznané hypoglykémie – stav, kdy pacient má vyšší glykemický práh nezbytný k aktivaci kontraregulačních hormonů především katecholaminů, než je tomu u zdravé osoby, což při vyvolání hormonální reakce znamená, že je zapotřebí větší hypoglykemický stimul. Podrobněji se pak věnuje současným postupům při terapii hypoglykémie, která závisí na stupni a tedy závažnosti příhody, což bývá v praxi často podceňováno a není této problematice věnována patřičná pozornost. Nakonec autorka zpracovala recentní údaje týkající se diabetu 1. typu a diabetu 2. typu.

Cíle práce: autorka se ve své práci v první části zaměřila na hypoglykémii jako na vedlejší účinek léčby thiazolidindiony – glitazony (rosiglitazonem a pioglitazonem) a glinidy

(repaglinidem a nateglinidem) ihned po jejich zavedení na trh ve Velké Británii. Provedla analýzu výskytu hypoglykemií u těchto pacientů, jejich charakteru v prvních devíti měsících, hledala příčiny vzniku hypoglykémie u této skupiny pacientů a konečně vztah k terapii pioglitazonem a výskytem hypoglykémie. Získané výsledky byly publikovány v prestižním časopisu Drug Safety 2009;32 (5):409-418. Výsledky studie ukázaly vyšší incidenci hypoglykémie u pacientů léčených inzulínovými sekretagogy v porovnání s glitazony. Nejvíce hypoglykemických příhod bylo zaznamenáno na začátku léčby repaglinidem, klesající tendence v průběhu se objevila u pacientů léčených nateglinidem. Vysvětlením pro toto rozložení hypoglykemických epizod, jak autorka předpokládá, může být vliv farmakokinetický a farmakodynamický. Dále v této studii zjišťuje o 50 % vyšší výskyt hypoglykémie u žen léčených glitazony, než u mužů léčených glitazony, což je skutečnost, která by měla být dále sledována a analyzována. Autorka vysvětluje tento rozdíl v účinnosti u mužů a žen odlišnou genovou výbavou podle pohlaví. V další práci, kterou publikovala v Journal of Evaluation in Clinical Practice 2010; 16(6):1124-1128 je analýza hypoglykemií u pioglitazonu, kde autorka dokládá, že pacienti užívající kombinovanou terapii pioglitazonu s deriváty sulfonylurey měli 3x vyšší riziko a pacienti užívající kombinaci pioglitazonu s inzulínem 4x větší riziko výskytu hypoglykemií. Sama autorka však navrhuje, že tyto pozoruhodné výsledky je třeba dále ověřit a srovnávat společně s dalšími farmakologickými studiemi.

Cílem druhé části dizertační práce je závažná hypoglykémie vyžadující příjezd ZZS v Královéhradeckém kraji, a to kvantifikovat incidenci hypoglykemií, srovnat vztah symptomů a glykémie a dále sledovat terapii. Z pozoruhodných výsledků uvádí, že hypoglykémie tvoří asi 1,2 % výjezdů ZZS, a to především v době od 14.00 do 18.00 hodin. Nejčastějším faktorem vyvolání hypoglykémie je inzulín, alkoholem zapříčiněná hypoglykémie ohrožují pacienty na životě. Autorka doporučuje častější používání glukagonu a uvádí důležitou informaci, že téměř třetina těchto nemocných po zásahu ZZS musela být hospitalizována. Také tato práce je in extenzo připojena. Je to publikace pro časopis Biomedical Papers „Severe Hypoglycaemia Requiring the Assistance of Emergency Medical Service – frequency, causes and symptoms“.

Po pečlivém prostudování dizertační práce a všech příloh jsem došel k přesvědčení, že cíle dizertační práce byly beze zbytku splněny.

V seznamu použité literatury je uvedeno 103 prací převážně cizích ale i našich autorů. Dále je dizertační práce doplněna seznamem vlastních publikovaných prací, originálních prací, abstrakt, ústních prezentací, posterů a dalších. Dvě práce byly publikovány v prestižních časopisech a několik prací bylo prezentováno v zahraničí.

Zvolené metody zpracování: odpovídají moderním požadavkům a současným znalostem. Všechna získaná data byla výborně zpracována po stránce statistické a jsou prezentovány v přehledných tabulkách a grafech.

Výsledky dizertace, nové poznatky: autorka se ve své dizertační práci zabývá hypoglykemií, která je nejčastější akutní komplikací diabetu, je limitujícím faktorem ideální kompenzace diabetu 1. a 2. typu a je daleko závažnějším fenoménem, než se dříve předpokládalo. Autorka

se zaměřila na hypoglykémii jako na vedlejší účinek léčby glitazony a glinidy, studovala výskyt hypoglykemií u takto léčených nemocných, předkládá analýzy hypoglykemií u takto léčených diabetiků a nabízí taktéž plausibilní vysvětlení zjištěných nálezů. Dále se zabývá rozbořením výjezdů ZZS k hypoglykemiím a navrhuje pro praxi závěry, jak minimalizovat riziko hypoglykémie u diabetiků.

Její práce je záslužná po té stránce, že předkládá podrobné analýzy definovaných skupin pacientů, zasvěceně poukazuje na nebezpečí hypoglykemií a velmi podrobně analyzuje nejrůznější faktory vedoucí k hypoglykémii, zvláště ve vztahu k léčbě antidiabetiky (glitazony, glinidy.)

Význam pro společenskou praxi je již uveden v úvodu oponentského posudku. Práce se zabývá mimořádně vysoce aktuálním problémem, jakým hypoglykémie u diabetiků je. Není třeba zmiňovat, že diabetes mellitus se stává v současné době celosvětovou pandemií a hypoglykémie je nejzávažnější akutní komplikací, která ohrožuje nemocné diabetiky nejen dalšími komplikacemi, ale ohrožuje je i bezprostředně na životě.

Autorka ve své dizertační práci přináší nejen některé nové poznatky, jak vyplývá z předchozích bodů, ale také vysoce fundovaný pohled, jak je možné se této závažné komplikaci vyhnout, nebo jak ji dobře zvládnout.

Žádné významnější připomínky nemám.

Závěr:

Mgr. Krnáčová, roz. Vlčková předložila cennou dizertační práci zabývající se vysoce aktuálním problémem hypoglykemií. Velmi správně poukazuje na to, že hypoglykémie je závažnějším fenoménem, než se dříve předpokládalo a je nesporně limitujícím faktorem v péči o diabetiky 1 i 2. typu. Zaměřila se především na hypoglykémii jako na vedlejší účinek léčby glitazony a glinidy a na závažnost hypoglykémie vyžadující příjezd ZZS. Její práce vznikla na vynikajícím pracovišti ve Velké Británii, druhá část práce na Farmaceutické fakultě KU v Hradci Králové. Práce je podložena podrobnými statistickými výsledky a je řešena nejen na vysoké odborné úrovni, ale také s přihlédnutím k praxi.

Zpracování a praktické závěry jsou plně na úrovni dnešních znalostí a odrážejí vlastní zkušenosti autorky. Správně zvolená tematika, teoretická i metodická příprava jsou dokladem schopnosti vědecké práce.

Doporučuji, aby práce Mgr. Krnáčové byla přijata k obhajobě a po obhajobě dle §47 VŠ zákona 111/98, aby jí byla udělena hodnost

doktoranda věd

ve Zlíně 10. 10. 2011

prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc.