

**POSUDEK OPONENTA HABILITAČNÍ PRÁCE****Masarykova univerzita****Uchazeč****Habilitační práce****Oponent****Pracoviště oponenta,
instituce**

MUDr. Radek Kroupa, Ph.D.

Rizika dlouhodobé léčby refluxní nemoci jícnu

prof. MUDr. Rudolf Hyrdel, CSc.

Interná klinika - Gastroenterologická, Univerzita
Komenského v Bratislavě, Jesseniova lékařská fakulta
v Martine

MASARYKOVA UNIVERZITA	
lékářská fakulta- podatelna	
Č.j./E.č.:
Datum/Cas	23 -07- 2021 /.....
Počet listů dokumentu:	3
Počet příl. a listů/sv.:/.....
Počet a druh nelist.příloh:/.....

Habilitační práce MUDr. Radka Kroupa. „PhD. na tému:“ Rizika dlouhodobé léčby refluxní choroby jícnu.”

Hodnotenie formálnej stránky: Práca je napísaná na 129 stranách . Je napísaná klasickou formou ako monografia.

V úvode je napísaný **abstrakt**, v češtine aj angličtine, ktorý obsahuje zhrnutie ako je úvod do problematiky , ciele práce, metodiku vyšetovania, a dosiahnuté výsledky – Nakoniec abstraktu je záver práce. Čo je doplnené výstižnými kľúčovými slovami.

Samotná práca je rozčlenená do 7 kapitol a viacerých podkapitol.

1. Je úvod v ktorom opisuje charakteristiku ochorenia a jej komplikácie Barrettov ezofagus a adenokarcinóm ezofágu a peptickej stenózy : Pridáva k nemu tabuľku s odporúčenou dispenzarizáciou Barrettovho ezofagu . V podkapitole popisuje Princípy liečby RNJ. Kde spomenul režimové opatrenia a rozpísal liečbu inhibítormi protónovej pumpy a uviedol tabuľku s odporúčenými dávkami .
2. Je prehľad stavu problematiky dlhodobej liečby PPI a porovnal prínosy a riziká. Prínos z hľadiska hojenia refluxovej ezofagitídy, ďalej prevencie peptickej stenózy, a prínos v prevencii Barrettového ezofágu a vzniku adenokarcinómu. V podkapitole 2.2. poukazuje na riziká liečby RNJ. Uvádza tu metodické prístupy hodnotenia tohto rizika. Porovnáva pomerné zastúpenie používania PPI v primárnej starostlivosti a v starostlivosti gastroenterológov . U GE je v popredí používanie u GERD= RNJ , a na druhom mieste vredová choroba, naproti tomu v primárnej sfére nejasná indikácia na 1.mieste , GERD na 3. mieste profylaxia. Celkovo používanie PPI od roku 2000 permanentne stúpa z pôvodných cca 10 dávok na 1000 obyvateľov na súčasných cca 80 dávok na 1000 obyvateľov. Poukázal aj na vplyv liečby PPI na mikrobióm a výskyt črevných infekcií. Popísal aj asociáciu PPI s výskytom pneumónie a dokonca novo nasadená liečba PPI zhoršovala priebeh COVIDu. Popísal aj literárny prehľad vplyvu PPI na vstrebávanie živín a minerálov a vitamínov. A to pri vplyve na kosti a výskyt fraktúr. Okrem vplyvu na vstrebávanie, železa, magnézia a , vit B12 , poukázal aj na trofické zmeny žalúdočnej sliznice a vývoj polypov a nádorov. Dal to aj do súvislosti s infekciou Helicobacterom pylori, ktoré vzájomne môžu potencovať vznik nádoru. Samostatne rozobral vplyv PPI na vznik polypov žalúdka. Hlavne polypov z fundických žliazok V podkapitole 2.2.5.2. popísal vplyvy na PPI na hladinu sérového gastrínu , ktorá sa zvyšuje pri vzostupe pH. Napriek teoretickému vplyvu užívania PPI na vznik nádorov, incidencia aj mortality na ca žalúdka má dlhodobý pokles. Podrobne monitoroval aj vplyv PPI na demenciu o ochorenie obličiek

3. Kapitola.: Prvým cieľom bolo prospektívne sledovať pacientov užívajúcich PPI a sledovať ich dlhodobý účinok na pacientov plánovaných 10 rokov. V druhej časti sa plánuje venovať vplyvu PPI na výskyt polypov žalúdka v horizonte aspoň 5 rokov
4. **Kapitola metodika** . Autor plánoval prospektívnu kohortovú observačnú štúdiu v čase od r. 2000 do roku 2020 na špecializovanej ambulancii Internej gastroenterologickej kliniky. Indikovaní k sledovaniu boli pacienti s príznakmi GERDu. Cieľom bolo posúdiť symptómov, endoskopického nálezu, a v prípade atypických ťažkostí aj funkčné vyšetrenie pažeráka. Formou pažerákovej pH metrie alebo pažerákovej multikanálovej impedancie. Sledovaní boli pacienti indikovaní na dlhodobú liečbu PPI s recidivujúcimi ťažkosťami a komplikáciami akú sú Barrettov pažerák a peptické stenózy. Boli vyhodnotené= demografické údaje , podtyp refluxnej choroby, typické a atypické príznaky , výskyt hiátovej hernie, a prítomnosť Hp infekcie. Vyhodnotené boli endoskopické a histologické nálezy. Aj negatívne návyky a pridružené chronické ochorenia ako diabetes mellitus chronické ochorenia obličiek reumatické ochorenia, astma na kortikoidoch a chronická pankreatitída. Vyhodnotený bol typ terapie aj skutočnosť, či boli pridávané prokinetiká. V čase liečenia PPI sa sledovali aj základné laboratórne parametre. Okrem nich aj hladiny vitamínu D v sére. Vyhodnocovali aj vzťah dĺžky liečby PPI a žalúdočných polypov. Získané výsledky bolo vyhodnotené štatisticky zistené= priemerné hodnoty, smerodajné odchýlky , mediány s minimom a maximom. Bol vyhodnotený aj interval spoľahlivosti na 95% Vplyv PPI na denzitu kostí bol vyhodnotený lineárnou regresiou a rozdiel v podtypoch analýzou rozptylu (ANOVA) .
5. **Výsledky:** Vyhodnotených bolo 225 pacientov užívajúcich PPI. Pomer mužov a žien 52 ku 48% približne rovný počet bol s komorbiditou a bez komorbidity. Najčastejšie to bolo pacienti s non erozívnu ezofagitídou a približne rovnaký počet pac. s erozívnu ezofagitídou a Barrettovým ezofágom . Skupinu pacientov liečených 10 a viac rokov tvorilo 87 pacientov najčastejšie brali strednú dávku PPI. Pri vyhodnovení typu liečiva- najčastejšie používaný bol omeprazol, nasedoval esomeprazol a pantoprazol , najmenej lanzoprazol a rabeprazol. 19 pacientov malo vyskúšaných viac ako 3 druhy PPI. V skupine bola väčšina pacientov HP negatívnych. Len necelá štvrtina pacientov užívala aj prokinetiká. Pri porovnávaní symptómov u pacientov s NERD prevládali typické príznaky a len asi 15% malo SHH. V skupine s erozívnu ezofagitídou malo hiátovú herniu viac ako 40% pacientov a podobne tomu bolo aj v skupine pacientov s Barrettovým pažerákom. V tabuľke 8 vyhodnotil dávkovanie ako nízke, stredné a zvýšené v skupine Non ERE, E-RE a Barrettovým pažerákom. Najvyššie dávky užívali pacienti s BE. Veľkú pozornosť venoval autor sledovaniu vplyvu dávok a dĺžky liečby PPI na denzitu kosti v bedrovom kĺbe a v chrbtici a zvýšeného rizika fraktúr. Štatisticky významné rozdiely pozoroval len v skupine pacientov nad 70 rokov a výraznejšie zmeny boli v skupine žien. Podobne významné rozdiely zaznamenal vo vývoji žalúdočných polypov pri dĺžke liečby 6-10 rokov pri štandardných, alebo zvýšených dávkach a tiež v skupine liečených 10 a viac rokov štandardnými a zvýšenými dávkami PPI . Pri sledovaní zmien v laboratórnych hodnotách minerálov, vitamínov hemoglobínu MCV feritínu nezistil štatisticky významné rozdiely. Evidentný 35,5% nárast zistil v hodnotách sérového gastrínu .Čo je známy fakt. Štatistický rozdiel sa výrazne zvyšoval úmerne s dĺžkou podávania PPI a bol najvýraznejší v skupine pacientov liečených 10 a viac rokov, na úrovni P menej ako 0,001 .

počet žalúdočných polypov sa štatisticky významne zvyšoval taktiež v závislosti od dĺžky liečby a 1. začal byť významný už v období od 2-5 ročnej liečby

6. Diskusia .

Autor sa zamerával hlavne na vyhodnotenie dlhodobých nežiadúcich účinkov predovšetkým u pacientov s Barrettovým ezofágom a pacientov s refraktérnou refluxovou chorobou pažeráka. Väčšina týchto pacientov bola sledovaná 10 a viac rokov. Nežiadúce účinky jednotlivých PPI preparátov nebolo možné vyhodnotiť, nakoľko veľká väčšina pacientov užívala v priebehu rokov väčšie množstvo rôznych PPI prípravkov (relatívna neúčinnosť, intolerancie, vedľajšie účinky, alebo predpis iného preparátu iným lekárom...). V záverečnej časti diskusie zhrnul autor odporúčanie návody ako liečiť pacientov bez rizika a so zvýšeným rizikom komplikácii. Nabáda k opatrnosti a vytitrovaniu čo najnižších dávok, ktoré pacienti ešte zaručujú asymptomatický priebeh ochorenia. Týka sa to najmä pacientov vo vyššom veku, s komorbitami, ktorí môžu mať komplikácie aj bez liečby PPI. Sú to predovšetkým znižovanie kostnej denzity, riziko fraktúr, ale aj vývoja polypov a nádorov.

7. **Záver:** Autor vo svojich záveroch hodnotí aj dlhodobú liečbu PPI ako nerizikovú pre rozvoj minerálovej dysbalancie, nedostatočného vstrebávanie živín zaisťujúcich správnu krvotvorbu. Nezaregistroval ani výraznejší pokles kostnej denzity, ani zvýšený počet kostných fraktúr. Potvrdil len vzostup sérového gastrínu, ktorý je však schopný poklesnúť po znížení dávok. Nezaznamenal ani vznik nového neuroendokrinného nádoru (NET žalúdka typu I), ktoré sa vyskytujú v teréne atrofickej gastritídy so sekundárnou hypergastrinémiou. Jedine, čo evidentne narástlo, bol vznik polypov žalúdka z fundických žliazok. Čo je potešiteľné, nenarástol počet karcinómov pažeráka. Objavil sa adenokarcinóm hrubého čreva, čo je však v súlade so zvyšujúcim sa adenokarcinómom v súvislosti so stúpajúcim vekom aj v ostatnej populácii. Preto autor vyzýva gastroenterológov, aby odporúčali pacientom skriningové vyšetrenia, optimálne kolonoskopiu.

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce (počet dotazů dle zvážení oponenta)

1. Ktorý z preparátov PPI autor preferuje z hľadiska efektívnosti a nízkeho výskytu nežiadúcich účinkov.
2. Ktorý preparát musel autor meniť z dôvodu nižšej účinnosti, alebo pre výskyt nepriaznivých vedľajších účinkov.
3. Ako postupuje pri redukcii dávok PPI v prípade priaznivého vývoja ochorenia.
4. Ako rieši autor problémy pacientov s atypickým hlavne duodenogastrickým prevážne biliárnym refluxom.

Záver : Práca je napísaná prehľadne, bez zbytočných chýb. Je z nej jasné, že autor má nielen bohaté praktické skúsenosti s diagnostikou a liečbou peptických ochorení pažeráka a žalúdka a taktiež výborné teoretické znalosti a výborný literárny prehľad. Čo preukázal citáciami 236 aktuálnych prác.

Habilitační práce MUDr. Radka Kroupy, Ph.D., „Rizika dlouhodobé léčby refluxní nemoci jícnu“ *splňuje* požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru Vnitřní lékařství.

V Martine 6. 7. 2021

prof. MUDr. Rudolf Hyrda, CSc,

.....
podpis