



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci

Hemato-onkologická
klinika

Oponentský posudek
na dizertační práci
v oboru
„Fyziologie a patofyziologie člověka“

Mgr. Ivany Malíkové

s názvem:

„Generace trombinu u patofyziologických stavů“

Dizertační práce s názvem „Generace trombinu u patofyziologických stavů“, kterou předkládá Mgr. Ivana Malíková se zaměřuje na diagnostiku trombofilních stavů provázených zvýšenou generací trombinu, kdy řeší problematiku vybraných klinických problémů – porovnání generace trombinu u jedinců s prokázanou mutací faktoru V Leiden a jedinců se zvýšenou hladinou faktoru VIII aj.

Tématem se uchazečka zabývá systematicky po dobu svého působení na klinice a publikovala jako první autor nebo spoluautor řadu prací v našem i zahraničním písemnictví. Téma je, již z toho důvodu, že není příliš často v literatuře v této podobě diskutováno a je klinicky velmi závažné, významné a práce, která řeší detaily předkládaných vybraných medicínských problémů, je potřebná a přínosná.

Hemato-onkologická klinika
Zdravotníků 248/7, 779 00 Olomouc
tel.: +420 588 444 305
fax: +420 585 428 102



Předložená doktorská práce je koncipována ve formě kompletní práce, která obsahuje úvod do problematiky hemostázy, využití laboratorních metod k detekci generovaného trombinu a jeho využití ve specifických situacích. Text zaujímá 110 stran komentáře včetně dokumentace a samostatného seznamu literatury. Literatura zahrnuje 94 titulů s dostatečným množstvím recentních prací.

Úvodní část doktorandské práce rozebírá velmi precizně základní poznatky o fyziologii i patologii hemostázy. Vyzdvihuje komplexnost procesů hemostázy a její vliv na krevní srážení a složitost jejich laboratorní diagnostiky, kde hraje svoji roli nejen technická stránka laboratorních metod, ale i jejich pojetí, zejména s ohledem na neanalytickou část a také interpretace. Klinické a laboratorní využití generace trombinu je detailně rozebráno v samostatné kapitole s důrazem na stavy hapokoagulační, generaci trombinu u trombotických stavů a také na monitorování antikoagulační léčby.

Cílem práce bylo:

- stanovit referenční rozmezí pro jednotlivé parametry TGT u dvou dostupných koncentrací tkáňového faktoru a fosfolipidů na souboru zdravých kontrol a porovnat generaci trombinu u zdravých kontrol, jedinců s prokázanou mutací faktoru V Leiden a jedinců se zvýšenou hladinou faktoru VIII,
- kvantifikovat generaci trombinu u pacientů s VTE s prokázanou mutací faktoru V Leiden (nebo bez ní) a užívající rozdílnou antikoagulační léčbu DOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban),
- kvantifikovat generaci trombinu u těhotných žen bez deficitu antitrombinu a jejich odpovědi na podávání LMWH ve srovnání s těhotnou ženou se závažným deficitem antitrombinu, kdy nejsou dostupná data ohledně změn v generaci trombinu při podávání antikoagulační léčby.

Autorka se přitom zaměřuje, jak již bylo řečeno, nejen na instrumentální stránku věci, ale rozebírá principy vycházející z patofyziologických jevů procesů hemostázy, kde je dáno do součinnosti několik základních mechanismů hemostázy.

Metodicky je práce zaměřena na metodiku sledování generace trombinu - Technothrombin® TGA RC Low (RCL), Technothrombin® TGA RC High (RCH). Měření byla prováděna na automatickém analyzátoru s fluorimetrickým modulem Ceveron® Alpha (Technoclone GmbH, Vienna, Austria) v souladu s technickými instrukcemi výrobce. Tato metodika je moderním postupem, který se snaží o maximální přiblížení in vitro podmínek vyšetření in vivo stavu. Autorka se velmi podrobně věnuje metodologii provedení včetně stanovení referenčních hodnot a podrobných anamnestických údajů pro dané soubory pacientů.



Následně se autorka podrobně zabývá aplikací metodiky na tři v zásadě velmi rozdílné soubory pacientů. Soubory autorka podrobně laboratorně vyšetřila měřením generace trombinu. Z analýzy výsledků skupiny vrozené a získané trombofilie vyplývá, že se významně potvrdila vyšší generace trombinu u skupiny vysokého faktoru VIII v porovnání s nosiči vrozené trombofilní mutace faktor V Leiden. Zjistění má však velký význam při hodnocení trombofilního rizika. U pacientů s vrozeným trombofilním stavem by např. po přidružení získaného trombofilního stavu mohlo dojít k extrémně vysoké generaci trombinu a tím i k trombotickým komplikacím ev. nižší odpovědi na antikoagulační léčbu.

Výsledky práce autorka zhodnotila separátně pro tři soubory pacientů, což velmi dobře interpretačně zdůvodnila. Měření generace trombinu formou vyhodnocení trombin generační křivky představuje možnost komplexního hodnocení hemostázy u fyziologických stavů. Mnohem více lze měření generace trombinu využít u stavů patologických, kde hodnocením míry snížení nebo zvýšení generace trombinu můžeme napomoci dalším indikacím nebo léčebným postupům. Důsledné sledování generace trombinu, hladin antitrombinu při podávání antikoagulační léčby a podání antitrombinu před porodem a po porodu může zlepšit celkový stav těhotných se závažným deficitem antitrombinu a kvalitu péče o ně.

K dizertační práci mám následující připomínky a dotazy:

- 1) Měla autorka možnost sledovat také generika dabigatranu pomocí jednotlivých parametrů TGA (tLag, Peak a AUC)? Bude možnost tento globální test používat v budoucnosti i u nových (generických) léčiv s anti-Xa aktivitou?
- 2) Je vhodnější pro stanovení F VIII využití chromogenní nebo koagulační metody?

Shrnutí:

Doktorská práce Mgr. Ivany Malíkové se zaměřuje na závažný klinický problém a představuje významný praktický i vědecko-výzkumný záměr.



Úvod prokazuje dokonalou znalost studovaného předmětu. Použité metody prováděných laboratorních vyšetření jsou moderní, spolehlivé a přiměřené kladeným cílům. Cíle jsou formulovány exaktně a výsledková část plně odpovídá stanoveným cílům. Diskuze výsledků potvrzuje jejich naplnění.

Závěr:

Předložená doktorandská práce odráží autorčinu dokonalou znalost problematiky a dlouhodobý konzistentní zájem o studovaný problém. Přínos práce uchazečky spočívá v zavedení metodiky do klinické praxe včetně podrobné implementace v jednotlivých klinických situacích, což je velmi složitá problematika, která dosud není nijak standardizována.

Vedle požadované dokumentace předložila Mgr. Ivana Malíková práci, která splňuje požadavky na dizertační práci stanovené zákonem o vysokých školách, příslušnými předpisy MZ ČR a vnitřními předpisy LF UK v Praze a doporučuji ji přijmout k obhajobě. Na základě jejího úspěšného završení doporučuji udělit Mgr. Ivaně Malíkové titul

Ph.D.

v oboru „Fyziologie a patofyziologie člověka“

V Olomouci dne 21.3. 2024


Mgr. Ja, Ph.D.

Hemato-onkologická klinika

LF UP Olomouc