

Oponentský posudek dizertační práce

Generace trombinu u patofyziologických stavů

autorky Mgr. Ivany Malíkové, Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předložená dizertační práce se zabývá možným přínosem hodnocení generace trombinu pomocí trombin generačního testu (TGT) v různých klinických situacích.

Práce je členěna do několika kapitol – úvod, hypotézy a cíl práce, metodika, výsledky, diskuse a závěr.

Autorka v úvodu vysvětluje základní děje v procesu hemostázy a patofyziologii jejích poruch, tedy poruch krvácivých či naopak trombotických. Zejména se soustředí na úlohu trombinu, jeho četné role v hemostáze a na historii laboratorního stanovení trombinu, uvádí principy trombin generačního testu (TGT) jako plně automatizovaného testu poskytujícího komplexní hodnocení hemostázy, a tedy potenciálně užitečného k hodnocení hypokoagulačních i hyperkoagulačních stavů i k posouzení účinnosti antikoagulační léčby.

Vlastní výzkum byl zaměřen na porovnání TGT u několika skupin pacientů:

- u jedinců s některými trombofilními stavy (leidenská mutace v genu pro FV - FVL a vysoká hladina koagulačního faktoru VIII) v porovnání s kontrolní skupinou bez prokázané trombofilie
- u pacientů léčených různými antikoagulačními léky ze skupiny přímých orálních antikoagulancií (DOAC), v této skupině byli navíc porovnání pacienti s FVL a bez ní
- u těhotných žen se zavedenou tromboprofylaxí pomocí profylaktických dávek nízkomolekulárního heparinu (LMWH) v porovnání s netěhotnými ženami se stejnými dávkami LMWH; generace trombinu byla navíc testována u těhotné se závažným trombofilním stavem (deficitem antitrombinu v homozygotním stavu) rovněž užívající tromboprofylaxi LMWH. Dále v rámci této části výzkumu byla provedena i studie in vitro s nasimulovanou antikoagulační léčbou.

Výsledky práce potvrzují zvýšení generace trombinu u zkoumaných trombofilních stavů oproti kontrolní skupině, navíc byla zjištěna i významně zvýšená generace trombinu u pacientů s vysokou hladinou FVIII oproti jedincům s FVL. U pacientů na léčbě DOAC bylo vcelku očekávaně prokázáno snížení generace trombinu, a to po všech použitých antikoagulanciích, přičemž nebyl rozdíl účinnosti DOAC (resp. rivaroxabanu, apixabanu, dabigatranu a edoxabanu) na TGT v závislosti na přítomnosti FVL. U těhotných žen byla dle předpokladů generace trombinu zvýšena, reagovala poklesem na podání LMWH, avšak nemocná s těžkým deficitem antitrombinu na podání LMWH nereagovala poklesem generace trombinu, což korespondovalo s neúčinnou hodnotou antiXa.

Kromě několika velmi drobných chyb v textu (spíše charakteru překlepů – např. tenázový komplex na str. 12 – FVIIIa + FIX a) je práce po formální i obsahové stránce velmi kvalitní a pečlivě zpracována. Je uvedeno i mnoho hodnotných publikací, na nichž se autorka podílela, z toho u tří publikací jako hlavní autorka.

Práce prezentuje řadu cenných vlastních výsledků, některé z nich jsou velmi originální a mohou být jednak inspirací pro další výzkum, jednak i využity v klinické praxi.

Autorka demonstruje, že jedinci s vysokou hladinou FVIII mají vyšší generaci trombinu než jedinci bez trombofilie či pacienti s FVL. Tento nálezn podtrhuje význam vysoké hladiny FVIII jako trombofilního stavu s vysokým rizikem, přičemž však jeho testování není vždy prováděno jako součást tzv. trombotického panelu.

Rovněž porovnání vlivu léčby jednotlivými DOAC na TGT je velmi užitečné, demonstruje srovnatelnou účinnost jednotlivých zástupců DOAC. Pro klinickou praxi je pak podstatné zjištění, že není rozdílu v účinnosti DOAC u pacientů s FVL a bez FVL.

Výsledky TGT u těhotných potvrzují protrombotický stav navozený graviditou, jeho ovlivnění podáváním profylaktických dávek LMWH, zároveň i absenci účinku LMWH u těhotné se závažným trombofilním stavem – homozygotním deficitem antitrombinu.

Otázky k diskusi v rámci obhajoby:

1/ V první části výzkumu byly porovnávány výsledky TGT u pacientů s leidskou mutací a pacientů s vysokou hladinou faktoru VIII – tento nálezn je označen jako získaná trombofilie, nejspíše v souvislosti se zánětlivým stavem. Zjišťovali jste u těchto jedinců současně také laboratorní známky dalších možných zánětlivých markerů či prováděli jste s časovým odstupem měření kontrolních hodnot FVIII k odlišení mezi získanou či event. geneticky podmíněnou vysokou hladinou FVIII?

2/ Korelovaly výsledky TGT při hodnocení účinnosti antikoagulační léčby s výsledky D-dimer testu a který z těchto 2 testů má v této indikaci větší výpovědní hodnotu?

Závěr: Předložená dizertační práce splňuje všechny náležitosti po stránce formální i obsahové a prokazuje předpoklady autorky k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.

V Plzni, 10.4.2024


doc. MUDr. Jana Hirmerová, PhD.