

Oponentský posudek na dizertační práci MUDr. Magdy Vítkové (roz. Sudrové) lékařky Trombotického centra a Centrální hematologické laboratoře ULBLD VFN v Praze a studentky doktorského studijního programu Biomediciny, oboru Fyziologie a patofyziologie člověka na 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy a Akademie věd ČR

s názvem:

„Trombofilie v těhotenství. Vliv dlouhodobé profylaxe nízkomolekulárním heparinem u těhotných žen s trombofilii“

Dizertace MUDr. Magdy Vítkové se soustřeďuje na významnou medicínskou kapitolu, která se zabývá ovlivněním příčiny nejčastější mateřské mortality, tedy trombotické diatézy těhotných a rodiček. Námět lze přivítat, neboť se jedná o problematiku, která se soustřeďuje na důležitý problém v rámci preventivních programů tromboembolické nemoci.

Předložená práce je klasicky a přehledně rozčleněna. Text zaujímá 124 stran. Seznam literatury obsahuje 117 citací. Dokumentace zahrnuje 36 grafů a 47 tabulek, které jsou umístěny v textu.

Úvodní část rozebírá velmi zasvěceně základní aspekty současného stavu poznání z hlediska zaměření studie. Je zpracována velmi pečlivě se zjevnou znalostí detailů problematiky a s hloubkou pronikající do specifické problematiky opřenu o vlastní zkušenosti.

Cíle práce byly následující: 1. sledování parametrů koagulace, (APTT, TT, PT, Fbg, AT, DD, FVIII, PC, PS), parametrů krevního obrazu a proteinů akutní fáze zánětu při profylaxi enoxaparinem, 2. vyhodnocení účinnosti léčby enoxaparinem pomocí anti-Xa aktivity a stanovení závislosti inhibice FXa, 3. vyhodnocení dotazníkové studie na nežádoucí účinky dlouhodobě podávané antitrombotické léčby enoxaparinem, 4. zhodnocení vlivu heparinu na kostní metabolismus.

Předmětem analýzy byla vedle základních laboratorních testů vyšetření Leidenské mutace faktoru V (FVL), mutace protrombinu G20210A (PT20210A), polymorfismus termolabilní metyléntetrahydrofolátreduktázy (MTHFR) C677G, biologická aktivita antitrombinu (AT), proteinu C (PC), proteinu S (PS), faktoru VIII (FVIII), D-dimerů (DD), alfa1-antitrypsinu, antika aktivity a markerů akutní fáze zánětu orosomukoidu, prealbuminu, transferinu, CRP a

markrů kostní přestavby (alkalická fosfatáza celková a kostní, osteoprotegerin a RANKL). Všechna vyšetření byla prováděna standardními metodami, které byly v práci podrobně popsány a prováděny zkušenými pracovníky.

Ke statistickému hodnocení bylo využito programu SigmaStat© pro Windows, verze 3.5 pro grafické znázornění výsledků studie program SigmaPlot© pro Windows verze 10.0. Kategorická data byla prezentována jako procenta, spojitá data jako průměr a směrodatná odchylka anebo jako medián a 25. a 75. percentil a dále zpracována neparametrickými testy. Bylo použito Friedmanova RM ANOVA on Ranks testu, Dunnova a Tukeyova testu. Byl počítán korelační koeficient za použití lineární regrese.

Zhodnoceno bylo 68 žen (v souvislosti se změnami kostního metabolismu 50), jimž byl podáván enoxaparin v počáteční dávce 4000 j. (v průměru od 7. textačního týdne). Z výsledků vyplývá, že se v koagulačním profilu projevuje zvýšená aktivita proteinů akutní fáze (především, jak ukazuje studie, alfa1 antitrypsinu a transferinu), jakož i hyperkoagulační tendence, jak je koneckonců popsána literaturou, a v indikovaných případech korigována antitrombotickou medikací nízkomolekulárními hepariny. Méně pozornosti je věnováno v literatuře již nastavení a účinnosti léčby a k tomu přispívá předložená práce, v níž se ukazuje, že až třetina žen může být poddávkována a vyžaduje na základě laboratorního nálezu úpravy dávky. Studie také odhaluje závislost výraznějšího kolísání anti-Xa aktivity na BMI, ale i koncentraci některých heparin vázajících proteinů, jako jsou fibrinogen, či alfa1-antitrypsin.

Zajímavá je rovněž dotazníková depistáž stran případných problémů s dlouhodobou podkožní aplikací léku, kde se ukazuje, že je podávání LMWH (enoxaparinu) vnímáno jako zajištění odstranění obávaného rizika, které navíc nepřináší nijak zvláštní útrapy, a to naprostou většinou probandek.

K problematice týkající se osteoporózy nebo vlivu LMWH na míru kostní přestavby rodiček nebylo jednoduché odpovědět, neboť nebylo možno zjistit rozdíl proti období před graviditou a tudíž základní srovnání nebylo ani možné. Ze studie však nevyplývá, že by byly zjištěny závažnější rozdíly mezi těmi, kterým je podáván enoxaparin a těmi, jimž podáván není, i když u gravidních žen na enoxaparinu dochází k poklesu kostní alkalické fosfatázy, což by mohlo s heparinem indukovanou osteoporosou souviset.

K práci mám následující dotazy a připomínky:

1. Jaký je názor autorky na současné zařazení parametrů fibrinolýzy (např. PAI-1) mezi trombofilní ukazatele, na základě výsledku kterých je pak rozhodováno o antitrombotické prevenci ?
2. Jak se staví autorka k přetrvávajícímu zařazení polymorfismus MTHFR do panelu odhalujícího trombofilní stavu ?
3. Jaké indikace enoxaparinu byly stanoveny u gravidních žen studie nesoucích trombofilní dispozice ? K danému problému jsou nejrozumnější postoje a ne všichni autoři se kloní k tomu, že by prevencí měly být zajištěny ženy s pouhým nálezem např. heterozygotní formy FVL? Byla během těhotenství u daných žen na základě doplňujících vyšetření doordínována antitrombotická prevence, pokud nebyla podána od začátku ?
4. Překvapilo mne, že si většina těhotných aplikovala enoxaparin do oblasti břicha. U těhotných jsem se spíše setkával s aplikací do oblasti stehen dolních končetin
5. Je rovněž zajímavé, že se neobjevila žádná HIT. Nebylo v žádném případě vyjádřeno ani podezření ?

Shrnutí:

Dizertační práce MUDr. Magdy Vítkové se zaměřuje na problém se značným klinickým i vědecko-výzkumným významem. V úvodu prokazuje dokonalou znalost studovaného předmětu. Použité metody jsou na vysoké úrovni. Cíle jsou přehledně formulovány a autorka je, jak dokumentuje ve výsledkové části a diskusi, při zpracování studie na dostatečně početném souboru nemocných splnila. Závěry práce jsou jasné a jsou přínosem jak z praktického hlediska, tak i z hlediska další vědecko-výzkumné činnosti.

Po stránce formální se jedná o klasicky strukturované zpracování studovaného předmětu, po stránce obsahové se jedná o práci svým rozsahem a pojetím velmi přínosnou. Je třeba vysoce ocenit pečlivost a přehlednost sestavení celého díla a jeho exaktní pojetí.

Závěr:

Předložená dizertace svědčí o autorčině značném zájmu a zaujetí pro studovaný problém a o znalostech, kterými v daném směru disponuje. Předloženým dílem prokazuje schopnost samostatné a tvůrčí vědecké práce. Přínos samotné práce spočívá především v originálních zjištěních se zaměřením na využití v prevenci trombotické diatézy, těhotenských komplikací a osteoporotických problémů v těhotenství. Publikace je mimo zmíněné dobrým námětem pro další výzkumnou práci.

Dizertace MUDr. Magdy Vítkové splňuje podmínky stanovené v § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb. a formální a věcné nároky kladené na doktorské práce, a proto **doporučuji** vědecké radě 1. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze, aby práci přijala k obhajobě za účelem získání titulu

doktor – Ph.D.

V Brně dne 28. 11. 2012


Prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.
Lékařská fakulta Masarykovy univerzity