

Posudek školitele

Název disertační práce: Generace trombinu u patofyziologických stavů

Studentka: Mgr. Ivana Malíková

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka, Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Otomar Kittnar, CSc., MBA

Školící pracoviště: Trombotické centrum, CHL, ÚLBDL VFN a 1. LF UK, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Školitel: doc. MUDr. Tomáš Kvasnička, CSc., Trombotické centrum, ÚLBDL VFN a 1. LF UK

Povinnosti studijního plánu: V akademických letech (2012–2020) proběhly rešerše, příprava metodiky, výběr patientských a kontrolních skupin, měření a zpracovávání dat, publikační činnost. V roce 2022/2023 probíhalo sepisování disertační práce. V roce 2024 dokončení disertační práce a její obhájení.

V průběhu studia byly postupně splněny povinnosti studijního plánu /povinné kurzy: Vybrané problémy endokrinologie a metabolismu (B 90044), započteno 18.4.2011, kurz OR 10 Statistika (B 90132), započteno 4.12.2013, kurz „Jak být pánem, a ne otrokem klinického výzkumu“ (B 90276), započteno 3.11.2023 a zkoušky: Anglický jazyk (B 90003), 7.6.2012, Fyziologie a patofyziologie člověka, 18.1.2024

Významná publikační a přednášková činnost:

Publikace ve vztahu k dizertaci

1. Malikova I, Husakova M, Bilkova J, Brzezкова R, Hrachovinova I, Kvasnicka T. The Homozygous Type II Antithrombin Deficient Pregnant Woman Monitored by Thrombin Generation Assay. Clinical laboratory. 2023;69(10). [Journal IF 2023 = 1,053]
2. Malikova I, Husakova M, Bilkova J, Brzezкова R, Hrachovinova I, Kvasnicka T. Thrombin Generation Decrease After LMWH Administration in an Antithrombin-Deficient Pregnant Woman With a Homozygous HBS II Mutation. Clin Appl Thromb Hemost. 2023;29: 10760296231197174. [Journal IF 2023 = 2,9]
3. Malikova I, Husakova M, Bilkova J, Brzezкова R, Kvasnicka T. Thrombin Decrease in Thrombin Generation after Heparin Administration in a Homozygous Type II Heparin Binding Site Antithrombin-Deficient Pregnant Woman. Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre. 2023;1. [Journal IF 2023 = 3,19]
4. Hartinger JM, Svobodová A, Malíková I, Šachl R, Slanař O. Effective use of fondaparinux in patient with unresponsiveness to nadroparin. Journal of clinical pharmacy and therapeutics. 2021;46(2):539-42. [Journal IF 2021 = 2,145]
5. Kudrnova Z, Kvasnicka J, Kudrna K, Mazoch J, Malikova I, Zenahlikova Z, et al. Favorable coagulation profile with fondaparinux after hip surgery in elderly patients. International Journal of Hematology. 2009;90(4):476-82. [Journal IF 2009 = 1,168]
6. Kutac D, Bohonek M, Landova L, Staskova E, Blahutova M, Malikova I, et al. Cryopreservation of apheresis platelets treated with riboflavin and UV light. Transfusion and apheresis science: official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis. 2023;62(2):103580. [Journal IF 2023 = 1,9]
7. Kvasnicka J, Bobcikova P, Hajkova J, Kvasnicka T, Malikova I, Brzezкова R, et al. The frequencies of thrombophilic alleles known from GWAS studies in healthy population and in group of patients with venous thromboembolism (VTE) in Czech Republic. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2014; 12:82-3. [Journal IF 2014 = 5,72]
8. Kvasnicka J, Horak J, Zenahlikova Z, Kvasnicka T, Simek S, Kovarnik T, et al. Reduced Thrombin Generation and Soluble P-selectin After Intravenous Enoxaparin During PCI. Cardiovascular Drugs and Therapy. 2011;25(3):243-50. [Journal IF 2011 = 2,673]
9. Kvasnicka J, Krska Z, Bobcikova P, Cverhova V, Hajkova J, Malikova I, et al. The frequencies of thrombophilic alleles known from GWAS studies in healthy population and in group of patients with venous thromboembolism (VTE) in the Czech Republic. Multidisciplinary Approach To Cardiovascular Diseases. 2016:75-7.

10. Kvasnicka J, Viklický O, Umlaufová A, Kvasnicka T, Teplá E, Homolková H, et al. [Increased sP-selectin and other cardiovascular risk factors: fibrinogen, tissue plasminogen activator (t-PA Ag) and acute phase proteins after kidney transplantation]. Sbornik lekářský. 2002;103(3):411-7. [Journal IF 2023 = 2,9]
11. Kvasnicka T, Hajkova J, Bobcikova P, Cverhova V, Kvasnickova P, Ulrych J, et al. The prevalence of gene polymorphisms of thrombocytes in patients with evidential venous thromboembolism (VTE). Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2014; 12:105. [Journal IF 2014 = 5,72]
12. Kvasnicka T, Hajkova J, Bobcikova P, Cverhova V, Malikova I, Ulrych J, et al. The Frequencies of Six Important Thrombophilic Mutations in a Population of the Czech Republic. Physiological Research. 2014;63(2):245-53. [Journal IF 2014 = 1,293]
13. Kvasnicka T, Malikova I, Zenahlikova Z, Kettnerova K, Brzezakova R, Zima T, et al. Rivaroxaban - Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. Current drug metabolism. 2017;18(7):636-42. [Journal IF 2017 = 2,277]
14. Sedlar M, Kudrnova Z, Erhart D, Trca S, Kvasnicka J, Kraska Z, et al. Older age and type of surgery predict the early inflammatory response to hip trauma mediated by interleukin-6 (IL-6). Archives of Gerontology and Geriatrics. 2010;51(1): E1-E6. [Journal IF 2010 = 1,438]
15. Sedlar M, Kudrnova Z, Trca S, Mazoch J, Malikova I, Kvasnicka J, et al. Inflammatory response in patients undergoing hip surgery due to osteoarthritis or different types of hip fractures. Osteoarthritis and Cartilage. 2008;16(1):26-33. [Journal IF 2008 = 4,082]
16. Tesarova P, Kalousova M, Zima T, Suchanek M, Malikova I, Kvasnicka J, et al. Endothelial activation and flow-mediated vasodilation in young patients with breast cancer. Neoplasma. 2013;60(6):690-7. [Journal IF 2013 = 1,642]
17. Ulrych J, Kvasnicka T, Fryba V, Komarc M, Malikova I, Brzezakova R, et al. The impact of hereditary thrombophilia on the incidence of postoperative venous thromboembolism in colorectal cancer patients: a prospective cohort study. European Surgery. 2019;51(1):5-12. [Journal IF 2019 = 0,798]
18. Zenahlikova Z, Kvasnicka J, Kudrnova Z, Sudrova M, Brzezakova R, Mazoch J, et al. FXa Inhibition and Coagulation Changes During DVT Prophylaxis by Enoxaparin Over the Course of a 15 – Day Follow-Up in Septic Patients. Clinical and Applied Thrombosis-Hemostasis. 2010;16(5):584-90. [Journal IF 2010 = 1,476]

Publikace bez vztahu k dizertaci

1. Ulrych J, Kvasnicka T, Fryba V, Komarc M, Malikova I, Burget F, et al. 28 day post-operative persisted hypercoagulability after surgery for benign diseases: a prospective cohort study. BMC Surgery. 2016;16. [Journal IF 2016 = 1,422]
2. Vitek L, Jirásková A, Malíková I, Dostálová G, Eremišová L, Danzig V, et al. Serum Bilirubin and Markers of Oxidative Stress and Inflammation in a Healthy Population and in Patients with Various Forms of Atherosclerosis. Antioxidants (Basel, Switzerland). 2022;11(11). [Journal IF 2022 = 7,0]
3. Vitek L, Malikova I, Kvasnicka J, Benakova H, Novotny L. Relationship between serum bilirubin and markers of inflammation and oxidative stress. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2007; 22: A235. [Journal IF 2007 = 1,673]
4. Cukrova V, Neuwirtova R, Dolezalova L, Belickova M, Bartunkova J, Jonasova A, et al. Defective cytotoxicity of T lymphocytes in myelodysplastic syndrome. Experimental Hematology. 2009;37(3):386-94. [Journal IF 2007 = 3,147]
5. Just S, Chau SSS, Malikova I, Drescher V, Reichardt P, Smith L, et al. HIGH LEVEL OF AGREEMENT BETWEEN CP3000 AND FIVE OTHER COAGULATION ANALYZERS FOR INR IN A MULTICENTER STUDY. International Journal of Laboratory Hematology. 2017; 39:52. [Journal IF 2017 = 1,919]
6. Netuka I, Kvasnicka J, Kvasnicka T, Hrachovinova I, Ivak P, Bilkova J, et al. Serial Evaluation of Von Willebrand Factor Performance with a Fully Magnetically Levitated Centrifugal Continuous Flow Left Ventricular Assist Device. Journal of Heart and Lung Transplantation. 2016;35(4):S83. [Journal IF 2016 = 7,114]
7. Netuka I, Kvasnicka T, Kvasnicka J, Hrachovinova I, Ivak P, Marecek F, et al. Evaluation of von Willebrand factor with a fully magnetically levitated centrifugal continuous-flow left ventricular assist device in advanced heart failure. Journal of Heart and Lung Transplantation. 2016;35(7):860-7. [Journal IF 2016 = 7,114]

Význam disertační práce:

Trombofilní stavy mohou být provázeny zvýšenou generací trombinu, zvláště pak v těhotenství, kdy nárůst generace trombinu vyplývá z řady změn v hemostatickém systému. Při podávání antikoagulační léčby je žádoucí nárůst generace trombinu snížit. Jedním z cílů práce bylo porovnat

generaci trombinu u jedinců s prokázanou mutací faktoru V Leiden a jedinců se zvýšenou hladinou faktoru VIII. Dalším úkolem bylo porovnat pacienty s žilním tromboembolismem (VTE) s /anebo/ bez prokázané mutace faktoru V Leiden a užívající rozdílnou antikoagulační léčbu. Posledním cílem bylo posoudit generaci trombinu u těhotných žen a jejich odpovědi na podávání nízkomolekulárního heparinu (LMWH) při závažném trombofilním stavu. Do kontrolní skupiny bylo zařazeno 170 zdravých dárců krve, do skupiny vrozené a získané trombofilie bylo zahrnuto 44 jedinců s mutací faktoru V Leiden a 38 jedinců se zvýšenou hladinou faktoru VIII (>150 %) bez další prokázané trombofilie. Do skupiny s antikoagulační léčbou bylo zařazeno 347 jedinců s VTE užívajících přímé inhibitory koagulace (DOAC) a do skupiny těhotných žen bylo zařazeno 60 žen s profylaktickou dávkou LMWH. Výsledkem bylo zjištění zvýšené generace trombinu u skupiny s vysokou hladinou faktoru VIII v porovnání se skupinou s mutací FV Leiden. U skupiny užívající DOAC byla míra snížení generace trombinu ovlivněna typem léku a lišila se v minimu a maximum léčebného účinku. Nebyl nalezen významný rozdíl v odpovědi na léčbu mezi skupinami FV Leiden negativní a FV Leiden pozitivní. Rovněž nebyla nalezena vysoká korelace mezi hladinou užívaného léku a mírou snížení generace trombinu. U těhotných s významným trombofilním rizikem byla významně zvýšena generace trombinu a tyto ženy odpovídaly na profylaktické dávky LMWH menším snížením generace trombinu, než byl prvotní předpoklad.

Měření generace trombinu formou vyhodnocení trombin generační křivky představuje možnost komplexního hodnocení hemostázy u fyziologických stavů. Mnohem více je ale možné využít tento parametr, mimo standardní hodnocení hemokoagulačních parametrů, i u patologických stavů, jako je žilní tromboembolismus. A to zvláště v případech, kdy vzniká podezření na neúčinnost podávané antikoagulační léčby. Výsledky uvedených prací sledování generace trombinu napomohly k optimalizaci a standardizaci této metody v reálné klinické praxi.

Návrh školitele: doporučuji kladné posouzení, obhajobu disertační práce a udělení titulu Ph.D.

Navrhovaní oponenti:

doc. MUDr. Jana Hirmerová, Ph.D., Lékařská fakulta v Plzni, zástupkyně přednosty pro výchovu a vědeckou činnost II. Interní klinika Lékařské fakulty v Plzni e-mail: hirmerova@fnplzen.cz , telefon +420 377 402 375

Mgr. Jana Úlehlová, Ph.D., Hemato-onkologická klinika Fakultní nemocnice Olomouc e-mail: jana.ulehlova@fnol.cz, telefon +420 588 443 293


doc. MUDr. Tomáš Kvasnička, CSc.

V Praze dne 27. 2. 2024

podpis školitele.....