

**МНОГОПРОФИЛНА БОЛНИЦА ЗА АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ
„НАЦИОНАЛНА КАРДИОЛОГИЧНА БОЛНИЦА” - ЕАД**

ОТДЕЛЕНИЕ ПО ЛАБОРАТОРНА ДИАГНОСТИКА

Д-р Евелина Петрова Дончева

**ОПТИМИЗИРАНЕ НА ТЕРАПИЯ С АЦЕНОКУМАРОЛ
И АНТИКОАГУЛАНТЕН КОНТРОЛ ПРИ ДЕЦА И
ВЪЗРАСТНИ – ДЪЛГОСРОЧНО ПРОСЛЕДЯВАНЕ**

АВТОРЕФЕРАТ

**НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА
ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН
„ДОКТОР”**

Научна специалност: „Клинична лаборатория”
Шифър: 03.01.12

Научен ръководител : проф. д-р И. Паскалева, дм

София 2017

Дисертационният труд е представен на 124 машинописни страници и е онагледен с 29 таблици и 27 фигури. Библиографската справка съдържа 194 заглавия, от които 5 на кирилица и 189 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Първичното научно звено към МБАЛ „НКБ” - ЕАД.

Дисертантът работи като асистент в отделението по Лабораторна диагностика към НКБ.

Изследванията, свързани с дисертационния труд са извършени в МБАЛ „НКБ” - ЕАД.

Публичната защита ще се състои на 28.09.2017 г. от 14:00 часа в залата на МБАЛ „НКБ” - ЕАД, София, ул. Коньовица № 65, пред научно жури в състав:

Проф. Д-р Иванка Паскалева, дм

Доц. Д-р Елина Трендафилова, дм

Доц. Д-р Ася Станчева, дм

Проф. Д-р Камен Цачев, дмн

Доц. Д-р Лиляна Ламбрева, дм

Материалите по защитата са на разположение в отдел „Научна и учебна работа и информационно осигуряване” към НКБ и са публикувани на интернет страницата на МБАЛ „НКБ” – ЕАД.

Съдържание

Въведение	5
Цел и задачи	7
Материал и методи	9
1. Група възрастни пациенти над 18 години	9
1.1. Демографски и клинични характеристики	9
1.2. Метод на Rosendaal	10
1.3. Лабораторно мониториране на терапията с аценокумарол	11
2. Група деца на възраст от 2 месеца до 18 години	15
2.1. Демографски и клинични характеристики	15
2.2. Лабораторно мониториране на терапията с аценокумарол	16
3. Статистически методи	17
Резултати и обсъждане	19
1. Група възрастни пациенти над 18 години	19
1.1. Фактори, които повлияват TTR	19
1.2. Индикации за хронична терапия с аценокумарол и качество на антикоагулантния контрол	25
1.3. Нежелани събития	27
2. Група деца на възраст от 2 месеца до 18 години	29
2.1. Време до постигане на прицелния INR	36
2.2. Начална доза аценокумарол за постигане на прицелния INR	37
2.3. Доза за поддържане на терапевтичен диапазон	37
Обобщение	47
Изводи	49
Приноси	51
Публикации и научни съобщения	52

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ НА КИРИЛИЦА

АХ	Артериална хипертония
БА	Белодробна артерия
БИС	Болнична информационна система
БТЕ	Белодробна тромбемболия
ВКА	Витамин К антагонисти
ВСМ	Вродена сърдечна малформация
ГИ	Гастроинтестинален
ДВТ	Дълбока венозна тромбоза
ДИК	Дисеминирана интравазална коагулация
ДК	Дясна камера
ЕК	Екстракардиален кондуит
ИБС	Исхемична болест на сърцето
ИМИ	Исхемичен мозъчен инсулт
ЛИС	Лабораторна информационна система
НКБ	Национална кардиологична болница
НОАК	Не-витамин К зависими орални антикоагуланти
ПМ	Предсърдно мъждене
СЗО	Световна здравна организация
СН	Сърдечна недостатъчност
ТИА	Транзиторна исхемична атака
ХБЗ	Хронично бъбречно заболяване

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ НА ЛАТИНИЦА

CYP2C9	Cytochrom P450 2C9
HIV	Human immunodeficiency virus
INR	International normalized ratio
IRP	International reference preparation
ISI	International sensitivity index
PT	Prothrombin time
TF	Tissue factor
TTR	Time in therapeutic range
VKOR	Vitamin K epoxid reductase
VKORC1	Vitamin K epoxid reductase subunit 1

ВЪВЕДЕНИЕ

Профилактиката и лечението на артериалните и венозните тромбемболични събития остават един от сериозните медицински проблеми, независимо от приложението на редица парентерални и орални антикоагуланти. Употребата на витамин К антагонистите (ВКА) има над 60 г. история и тяхната полза е широко проучена и утвърдена. Независимо от това, лечението с тази група медикаменти е затруднено поради тесния терапевтичен прозорец на антикоагулация, непредвидимия дозов отговор и наличието на широки вътре- и междуиндивидуални вариации във времето.

Оценяването на антикоагулантния контрол и анализът на факторите, които го повлияват, подпомагат вземането на клинични решения, предоставят възможности за оптимизиране на терапевтичния подход и намаляват цената на медицинските услуги.

Употребата на ВКА в детската възраст нарастна значително в последните години. Докато приложението на антикоагулантната терапия при възрастни е добре дефинирано, има твърде малко проспективни клинични проучвания при деца, които да предоставят препоръки по

отношение на всеки аспект от антикоагулатната терапия в детска възраст – кой пациент подлежи на лечение, с кой медикамент и с каква интензивност и за какъв период от време?

Варфарин е най-често употребяваният и най-добре проучен ВКА в детската възраст. Аценокумарол се използва в редица страни в Европа и Южна Америка. Съобщенията по отношение дозовия отговор в детска възраст към аценокумарол са твърде недостатъчни.

Специализираният кабинет за контрол на оралната антикоагулантна терапия към НКБ е с контингент от 3300 пациенти и близо 30000 измервания на INR годишно. У нас децата с вродени сърдечни малформации (ВСМ) се оперират и проследяват основно в детските клиники на НКБ и част от тях изискват орална антикоагулантна терапия след хирургична корекция. Натрупан е богат материал и клиничен опит. На настоящия етап липсва системен анализ, който да оцени качеството на антикоагулантния контрол и факторите, повлияващи дозовия отговор към аценокумарол при деца. Това даде основание за разработването на настоящия дисертационен труд.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел на настоящия дисертационен труд е да оценим качеството на антикоагулантния контрол, изразено като време в терапевтичен диапазон (TTR) при голяма група възрастни пациенти на хронична терапия с аценокумарол за 3 годишен период. Да анализираме факторите, които повлияват антикоагулантния контрол и връзката между TTR и настъпване на нежелани събития.

Да се идентифицират демографските и клинични фактори, които повлияват дозовия отговор към аценокумарол и поддържането на оптимална терапевтична антикоагулация при деца с вродени сърдечни малформации след хирургична корекция.

Задачи

А. Група възрастни пациенти

1. Да установим връзката между стабилността на антикоагулантния контрол с демографски и клинични характеристики на изследваната група: възраст, пол, ИТМ, съпътстващи заболявания.
2. Да потърсим връзка между дозовия отговор към аценокумарол с демографските и клинични характеристики.

3. Да оценим предикторите на субоптимален антикоагулантен контрол ($TTR < 60\%$).
4. Да определим относителния риск за възникване на тромбемболични събития в изследваната група пациенти.
5. Да изследваме връзката между честотата на кървене, стабилността на антикоагулантен контрол и съпътстващите заболявания.

Б. Група деца

1. Да се изследва взаимовръзката между началната доза аценокумарол, необходима за постигане на прицелния INR и възраст, пол, тегло, клинична индикация.
2. Да се характеризира връзката между времето, необходимо за постигане на прицелния INR, и демографските и клинични фактори.
3. Да сравним началната доза и поддържаща доза аценокумарол за постигане на терапевтична антикоагулация.
4. Да се изведе алгоритъм за оптимална натоварваща доза аценокумарол при деца според изходния INR, възрастта и теглото

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

1. Група възрастни пациенти

От база данни на БИС към НКБ са идентифицирани всички пациенти, посетили специализирания кабинет за мониториране на антикоагулантната терапия за периода януари 2014 - декември 2016. Подбрани са 700 пациенти въз основа на следните критерии:

1. Възраст >18г.
 2. Най-малко 18 измервания на INR за периода на наблюдение с интервал между две последователни визити ≤ 84 дни.
 3. Индикация за продължителна антикоагулатна терапия
- Критерии за изключване:
1. Начало на терапията с аценокумарол след 1.07.2013г.
 2. Пациенти, приемащи варфарин и фенпрокумон.
 3. Временно преустановено лечение поради извършване на диагностични и терапевтични процедури, свързани с риск от кървене.

1.1. Демографски и клинични характеристики

Според индикацията за лечение с аценокумарол пациентите са категоризирани на 5 групи: Предсърдно мъждене („ПМ“); „Механични клапни протези с прицелен

INR 2.5”; „Механични клапни протези с прицелен INR 3.0”; Венозен тромбемболизъм („VTE”) и „Други”.

Наблюдаваните усложнения за периода на наблюдение са групирани както следва – „Тромбемболични събития”, „Интракраниално кървене”, „Гастроинтестинално (ГИ) кървене”, „Друго кървене”.

При всеки пациент беше изчислен коефициентът на вариация (CV%) на седмичата доза аценокумарол за постигане на терапевтичен INR.

Рискът от инсулт беше изчислен според CHADS₂ скалата.

1.2. Метод на Rosendaal

Индивидуалният TTR беше изчислен по метода на Rosendaal, при който TTR се изразява като процент дни с INR в терапевтичен диапазон от общия брой дни, за които INR е интерполиран. В НКБ е разработен софтуер, който автоматично изчислява TTR – фиг. 1. За субоптимален антикоагулантен контрол дефинирахме TTR<60%

Извършени изследвания INR на пациент АК001
 от 01.09.2016 до 31.07.2017

Дата и час на изследването	INR	INR Diff	Врем. интервал	% дни в терап.	Дни в терап. диап.	Посл. доза (мг)	Нова доза (мг)	Медикамент	Придружаващо лечение	Възникнало събитие	Диагноза	Оцен
Пациент: Г П				ЕГНЕНЧ:		възраст: 67 г. 7 м. 24 д.						
16.09.2016 12:25	3.80	1.50	18	67	12	8.00	8.00	Sintrom				
14.10.2016 12:15	2.70	-1.10	28	73	20	8.00	8.00	Sintrom			Z95.2 Наличие на протеза на сърдечна клапа	
14.11.2016 12:50	2.70	0.00	31	100	31	8.00	8.00	Sintrom			Z95.2 Наличие на протеза на сърдечна клапа	
13.12.2016 12:10	2.90	0.20	29	100	29	8.00	8.00	Sintrom				
13.01.2017 12:05	6.30	3.40	31	18	6	8.00	7.00	Sintrom				
27.01.2017 12:10	3.70	-2.60	14	0	0	7.00	7.00	Sintrom				
27.02.2017 12:25	3.50	-0.20	31	0	0	7.00	7.00	Sintrom			Z95.2 Наличие на протеза на сърдечна клапа	
28.03.2017 12:10	2.60	-0.90	29	100	29	7.00	7.00	Sintrom				
27.04.2017 12:15	3.80	1.20	30	75	22	7.00	7.00	Sintrom				
26.05.2017 11:55	2.70	-1.10	29	73	21	7.00	7.00	Sintrom			Z95.2 Наличие на протеза на сърдечна клапа	
28.06.2017 12:00	3.10	0.40	33	100	33	7.00	7.00	Sintrom			Z95.2 Наличие на протеза на сърдечна клапа	
24.07.2017 12:10	4.10	1.00	26	40	10	7.00	6.50	Sintrom			Z95.2 Наличие на протеза на сърдечна клапа	
Общ брой извършени изследвания INR:									12			
% INR в терапевтичен диапазон (Rosendaal):									64.74			
Общо дни:									329			
Дни в терапевтичен диапазон:									213			

Фиг.1 . Визуализиране на справка за TTR от БИС на НКБ

1.3. Лабораторно мониториране на терапията с аценокумарол

Контролът на терапията с аценокумарол беше извършван посредством теста за РТ на полуавтоматичния РОС коагулометър Thrombotrack. Използваният тромбопластин за капилярна кръв - helena (Biosciences Europe), съдържа тромбопластин от заешки мозък и калциев хлорид. Обозначеният ISI е 1.04. В пластмасова кювета с метално топче към 150 µl темперирани на 37⁰С за 2 мин.

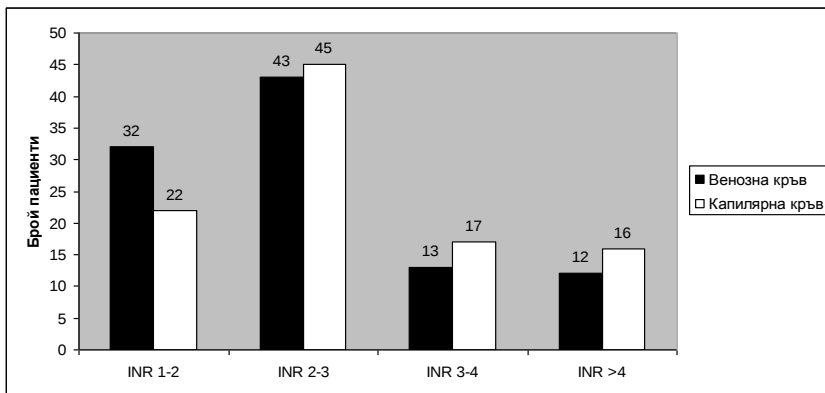
реактив се поставя с пипета 25 µl капилярна кръв и се отчита времето за образуване на съсирек с механичен сензор. Измереното референтно време на 50 здрави контроли бе 21.2 сек.

Успоредни измервания на INR в капилярна и венозна кръв

Бяха извършени успоредни измервания на INR с капилярна кръв и с референтния метод с плазма на автоматичен коагулометър Sysmex CS 2000i при 100 пациенти на терапия с аценокумарол в различни диапазони на INR (фиг. 2). Изследването беше проведено в периода януари – юни 2017 г. Средните стойности на INR, получени от капилярна и венозна кръв са представени на табл. 1.

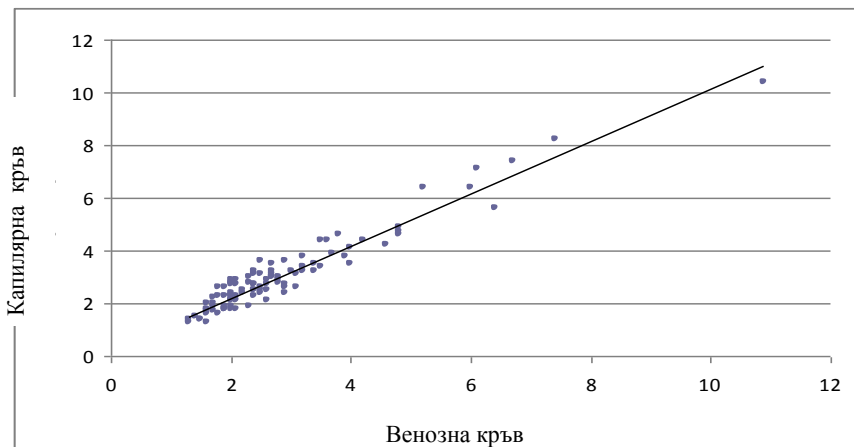
Табл. 1. Средни стойности на INR, получени от двата метода

	Брой	Средна стойност	SD	Минимална стойност	Максимална стойност
Капилярна кръв	100	3.03	1.498	1.3	10.4
Венозна кръв	100	2.83	1.457	1.3	10.9



Фиг. 2 *Разпределение на INR стойностите в различните диапазони*

Чрез линеен регресионен анализ е оценен моделът, чрез който данните от изследваната капилярна кръв зависят от резултата от изследването на венозна кръв. Корелационният коефициент на Спирман за цялата извадка, показващ връзката между двата метода, е 0.901, $p < 0.001$ (95% CI 0.857 – 0.932), което демонстрира много силна връзка между резултатите (фиг. 3).



Фиг. 3. Корелация между стойностите на INR, получени в капилярна и венозна кръв

Средната разлика между INR, получен от капилярна и венозна кръв е 0.2 ± 0.4 .

Възпроизводимост във време

За оценка на невъзпроизводимостта във време на метода с капилярна кръв беше използван лиофилизиран контролен материал в патологичната област – Control Plasma P, Siemens Healthcare Diagnostics. Обявената стойност на INR беше 1.71 (1.37-2.05). В 20 последователни дни беше извършвано измерване на INR в контролната плазма на полуавтоматичен коагулометър Thtombotrack. Средната стойност на INR беше 1.795 ± 0.09 , а коефициентът на вариация беше 5.1%.

2. Група деца

Подбрани бяха 185 деца с различни индикации за терапия с аценокумарол, посетили детските клиники на НКБ за периода април 2005 – март 2017 г. Пациентите са включени в проучването въз основа на следните критерии:

1. Възраст >2 месеца ≤ 18 г.;
2. Извършване на ежедневен контрол на INR в първите седем дни от началото на терапията.

Критерии за изключване:

1. Деца, при които лечението с аценокумарол е преустановено в този период поради необходимост от инвазивни диагностични и терапевтични процедури;
2. Деца, които са дехоспитализирани преди 7-мия ден от началото на терапията.

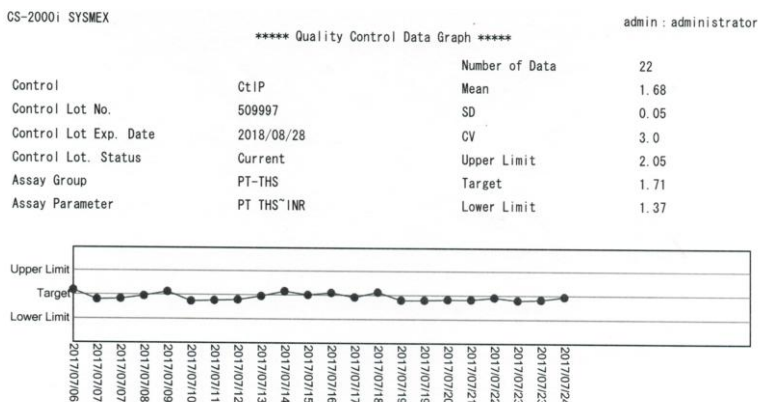
2.1. Демографски и клинични характеристики

Периодът на наблюдение обхваща първите седем дни от началото на терапия с аценокумарол. Обработени са данните от 1295 измервания на INR. Обособени са четири възрастови групи: < 2 г., $2 - 5$ г., $6 - 10$ г. и $11 - 18$ г. Въз основа на индикацията са обособени също четири групи:

„Клапно протезиране”, „Фонтан процедура”, „Имплантиране на кондуит дясна камера-белодробна артерия” и „Други”.

2.2. Лабораторно мониториране на терапията с аценокумарол

Аценокумарол е назначаван ежедневно в 18 ч. Лабораторният контрол е осъществяван посредством теста за протромбиново време. При всеки пациент е извършвано ежедневно измерване на РТ на автоматичен коагулометър CS 2000i (Sysmex) с тромпопластин Thromborel® S (Siemens)с обозначен ISI 1.01. Вътрелабораторният качествен контрол е извършван ежедневно с лиофилизиран контролен материал Control Plasma P – фиг. 4.



Фиг.4. Ежедневен вътрелабораторен качествен контрол на РТ на коагулометър Sysmex CS-2000i

3. Статистически методи

В настоящия дисертационен труд са използвани следните статистически методи:

1. Дескриптивни статистически методи:

- За категорийните променливи: абсолютен брой и относителен дял на случаите, представени като едномерни и двумерни разпределения.

- За количествените променливи: медиана, интерквартилен размах (25 и 75 перцентил).

2. Аналитични статистически методи:

- Метод на Колмогоров-Смирнов за проверка на разпределението.

- Хи квадрат анализ за оценка на връзки между количествени променливи (екзактен тест на Фишер за връзка между дихотомни променливи).

- Тестове на Ман-Уитни и Кръскал-Уолис за изследване на разлика между средни от независими извадки при променливи с разпределение, различно от нормалното – при сравняване на две групи и съответно при повече от две групи.

- Единичен бинарен логистичен регресионен анализ за определяне на подходящи фактори и използването им в множествен бинарен логистичен регресионен анализ с цел определяне влиянието на различни фактори (количествени и категорийни) върху дихотомен резултат. Изборът на предиктори в множествения модел е осъществен по метода на последователното включване (forward).

- Единична линейна корелация за оценка на силата и посоката на връзки между количествени променливи.

- Множествен линеен регресионен анализ за извеждане на предиктивен модел.

При приложението на аналитичните статистически методи за критично ниво на значимост е прието 0.05 (95% гаранционна вероятност).

За онагледяване на резултатите са използвани подходящи графични изображения.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

1. Група възрастни пациенти

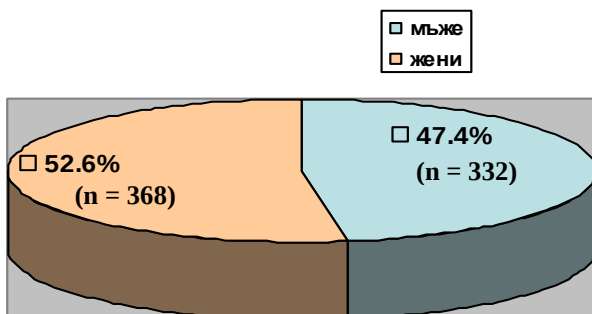
1.1. Фактори, които повлияват TTR

Проучването обхваща 700 пациенти на дългосрочна терапия с аценокумарол със среден период на наблюдение от 1099 дни (IQR 1083-1113). Обработени са данните от общо 19195 измервания на INR. Индивидуалният TTR беше изчислен според препоръчвания терапевтичен диапазон на INR. Клиничните данни са представени в табл. 2. Средната възраст в групата е 69 г., (IQR 64-76), мъже – 68 г.; жени – 70 г. ($p=0.025$).

Табл.2. Основни демографски и клинични характеристики при 700 пациенти.

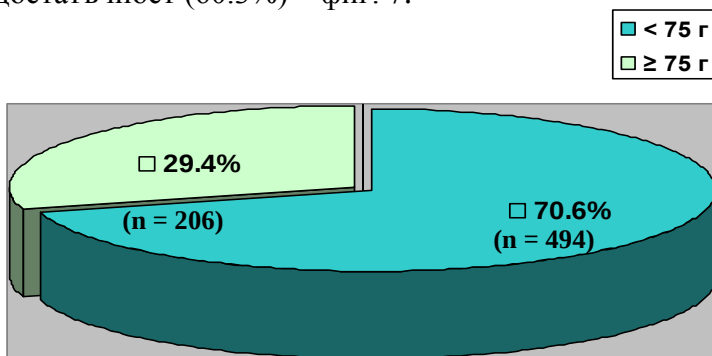
Характеристика	Общо n=700
Възраст, г.	69 (64-76)
ИТМ	26.8 (24-29.8)
TTR, %	60.8 (51.5-67.8)
Среден брой INR за периода на наблюдение	26 (23-31.8)
Среден интервал на посещение, дни	41.7 (34.7-48.7)
CHADS ₂	2.0 (1.0-3.0)
Средна поддържаща доза аценокумарол (мг/седмично)	12.5 (9.1-16.5)
CV доза, %	9.4 (6.6-13.2)

В изследваната група от 700 пациенти 52.6 % са жени – фиг. 5.

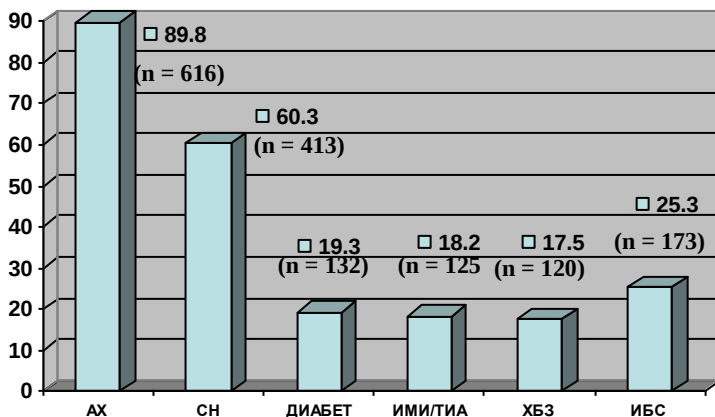


Фиг.5. Разпределение по пол.

29.4 % от всички пациенти са на възраст ≥ 75 г., фиг. 6. Средният брой измервания на INR е 26 на пациент за периода на наблюдение. Най-честото съпътстващо заболяване е артериална хипертония (89.8%), последвана от сърдечна недостатъчност (60.3%) – фиг. 7.

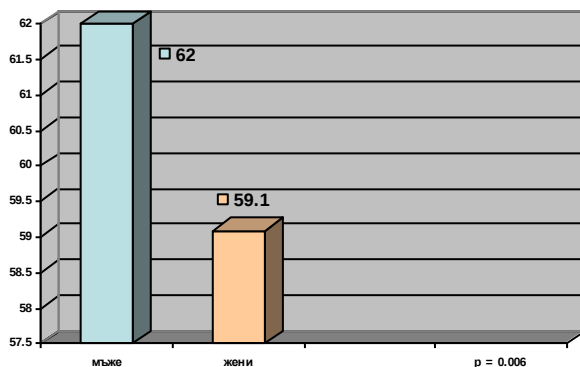


Фиг.6. Възрастово разпределение.



Фиг.7. Относителен дял на съпътстващи заболявания.

Средният TTR в групата е 60.8%, (IQR 51.5-67.8), като 20% (n=140) от пациентите са с отличен контрол - TTR>70% и 20.1% (n=148) демонстрират слаб контрол - TTR<50%. Средният TTR при мъжете е сигнификантно по-висок – 62% спрямо 59.1% при жените, $p=0.006$ – фиг. 8.



Фиг.8. Качество на антикоагулантния контрол при двата пола.

Не се установи значима разлика в TTR при пациентите под/над 75 г. – 60.1% и 61.5%, $p=0.378$.

Пациентите със субоптимален контрол (дефиниран като $TTR < 60\%$) са по-често жени ($p=0.015$), имат по-висок брой измервания на INR за периода на наблюдение ($p < 0.001$) и по-висок коефициент на вариация на дозата ($p < 0.001$). Основните демографски и клинични характеристики са представени в табл. 3. От съпътстващите заболявания сърдечната недостатъчност ($p=0.024$) и хроничното бъбречно заболяване ($p=0.044$) са с по-висока честота на разпространение в тази група.

Табл. 3. Основни демографски и клинични характеристики според качеството на антикоагулантния контрол.

Характеристика	TTR<60% n=336	TTR≥60% n=364	P
Жени	193 (57.4)	175 (48.1)	0.015
Възраст, г.	69 (64-75)	69 (63-76.8)	0.912
≥ 75 г.	92 (27.4)	114 (31.3)	0.281
ИТМ	26.6 (23.5-29.4)	27.1 (24.6-30.3)	0.052
TTR, %	51.2 (45.4-55.8)	67.5 (63.3-73.4)	0.003
Среден брой INR за периода на наблюдение	30 (24.0-33.0)	24 (21.0-28.0)	<0.001
Среден интервал на посещение, дни	37.1 (33.1-44.9)	44.8 (39.2-52.0)	<0.001
Артериална хипертония	300 (90.9)	316 (88.8)	0.379
Сърдечна недостатъчност	213 (64.7)	200 (56.2)	0.024
Диабет	63 (19.2)	69 (19.4)	0.954
Преживян ИМИ/ТИА	69 (21.0)	56 (15.7)	0.092
ХБЗ	68 (20.7)	52 (14.6)	0.044
ИБС	78 (23.7)	95 (26.8)	0.379
CHADS ₂	2.0 (1.0-3.0)	2.0 (1.0-3.0)	0.095
Средна поддържаща доза аценокумарол (мг/седмично)	12.6 (9.2-16.8)	12.3 (8.9-16.2)	0.22
CV доза, %	11.6 (8.6-15.2)	7.8 (5.4-10.6)	<0.001

В единичните регресионни модели субоптималният контрол е свързан с женски пол, по-ниска стойност на ИТМ, по-високи прицелен INR диапазон (2.5-3.5), съответно по-голям брой измервания на INR, наличие на сърдечна недостатъчност, преживян ИМИ/ТИА, наличие на хронично бъбречно увреждане и по-висок CHADS₂ (табл. 4). За количествените променливи бяха определени гранични стойности с помощта на ROC-криви: за ИТМ: под 26.86 и над 26.86 кг/м²; за броя измервания на INR: под 27 и 27+; за CHADS₂ не се определиха значими граници. В проведенния множествен анализ по метода на последователното включване в модела останаха само два значими фактора, като резултатите се запазват при контролиране на възрастта и пола на пациентите (табл. 5).

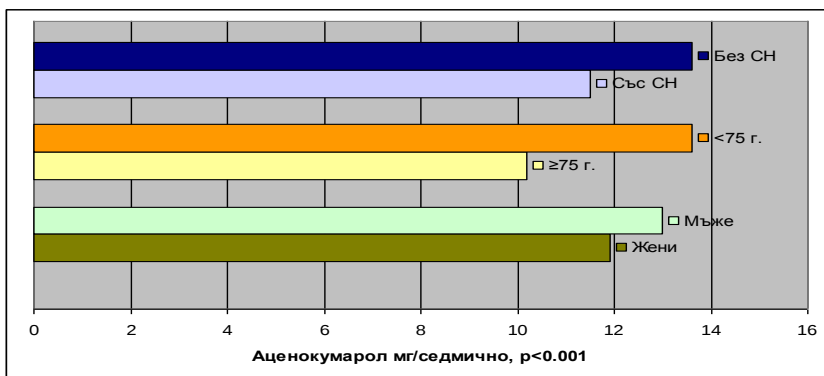
Табл. 4. *Значими фактори в единичните регресионни модели*

Предиктори за TTR (<60%/≥60%)	Категории	HR	95% CI	P
Пол	Жени; Мъже	1.458	1.082-1.964	0.013
ИТМ		1.038	1.004-1.074	0.029
INR диапазон	2.5-3.5; 2.0-3.0	2.878	1.832-4.521	0.000
Брой INR		0.894	0.870-0.918	0.000
Сърдечна недостатъчност	Да; Не	1.432	1.052-1.949	0.022
Преживян ИМИ/ТИА	Да; Не	1.422	0.963-2.099	0.077
ХБЗ	Да; Не	1.523	1.024-2.266	0.038
CHADS ₂		0.903	0.805-1.013	0.083

Табл. 5. Множествен регресионен анализ за независими предиктори на субоптимален контрол

Предиктори за TTR (<60%/≥60%)	Категории	Adjusted HR	95% CI	P
INR диапазон	2.5-3.5; 2.0-3.0	2.036	1.257-3.299	0.004
Брой INR	27 и повече; Под 27	3.304	2.459-4.717	0.000

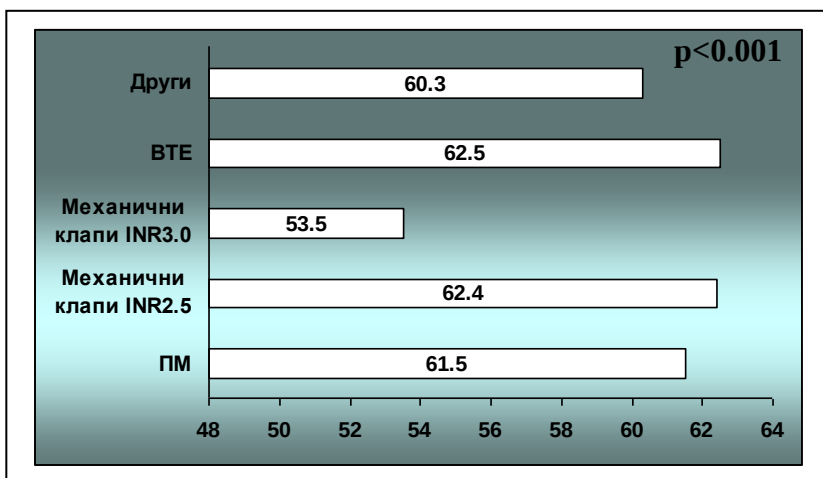
Поддържаща доза аценокумарол е по-ниска при жените; при пациентите ≥ 75 години и при пациентите със сърдечна недостатъчност (фиг.9).



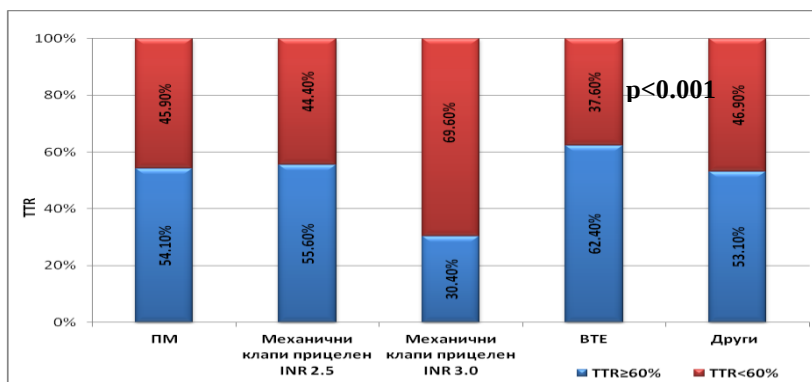
Фиг. 9. Средна седмична поддържаща доза аценокумарол според пола, възрастта и съпътстващите заболявания

1.2. Индикации за хронична терапия с аценокумарол и качество на антикоагулантния контрол

В изследваната група най-голям дял съставляват пациентите с ПМ – 51.7%. Те се характеризират с най-висока средна възраст ($p<0.001$), очаквано най-висок среден CHADS₂ ($p<0.001$) и най-висока честота на артериална хипертония ($p=0.001$). Пациентите с механични клапни протези във високия диапазон на INR 2.5-3.5 (14.6%) са по-често жени ($p<0.001$), с най-нисък ИТМ ($p=0.001$) и най-ниската средна възраст ($p<0.001$); сърдечната недостатъчност ($p<0.001$) и преживян ИМИ/ТИА ($p=0.001$) са по-разпространени при тях. Тези пациенти показват най-нестабилен контрол ($p<0.001$), фиг. 10. Те са с най-много измервания на INR ($p<0.001$) и най-висок коефициент на вариация на дозата ($p<0.001$); сред тях е най-малък делът на пациентите с оптимален контрол ($TTR\geq 60\%$) – фиг. 11. За разлика от тях, пациентите с индикация „ВТЕ” (15.6%) демонстрират най-стабилен контрол, имат най-високия среден ИТМ и са с най-малко съпътстващи заболявания.



Фиг. 10 . Антикоагулантен контрол (TTR) при различни индикации за хронична терапия с аценокумарол.



Фиг. 11. Разпределение на пациентите в групите с добър и субоптимален контрол според клиничната индикация ($p < 0.001$).

1.3. Нежелани събития

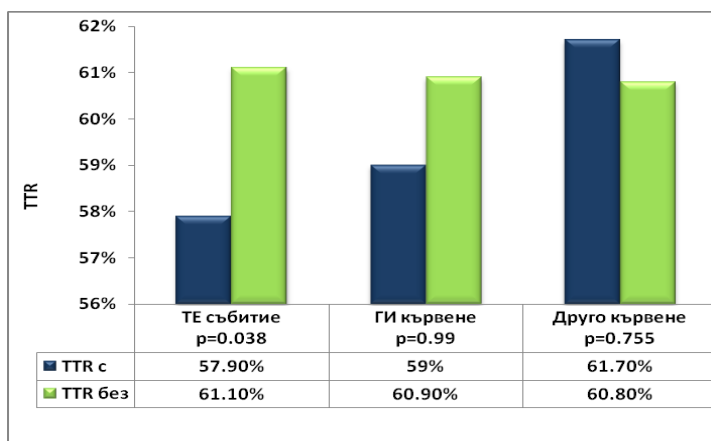
За периода на наблюдение са документирани общо 78 нежелани събития при 76 пациента, представени на табл. 6.

Табл. 6. Видове нежелани събития

Вид събитие	Брой събития	Брой пациенти със събития
<i>ТЕ събития</i>	24	24 (3.4%)
ИМИ	23	23
Клапна тромбоза	1	1
<i>Интракраниално кървене</i>	2	2 (0.3%)
Посттравматичен субдурален хематом	1	1
Субарахноидален кръвоизлив	1	1
<i>ГИ кървене</i>	17	17 (2.4%)
Ректорагия	5	5
Мелена	11	11
Хематемеза	1	1
<i>Друго кървене</i>	35	33 (4.7%)
Хематурия	5	5
Епистаксис	27	25
Очен кръвоизлив	3	3

Пациентите с ТЕ усложнения (3,4%) са с по-нисък среден TTR ($p=0.038$) спрямо тези без ТЕ усложнения и по-висок коефициент на вариация на дозата ($p=0.019$) - фиг. 12. Пациентите с ГИ кървене не показват разлика в средния TTR ($p=0.999$) и коефициента на вариация на дозата ($p=0.283$) спрямо пациентите без ГИ кървене; в групата с друго кървене също не се установява разлика в TTR ($p=0.755$), докато

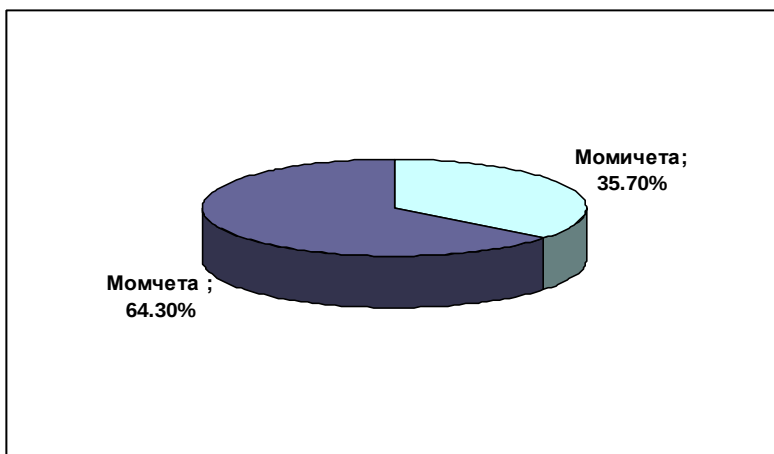
коэффициентът на вариация на дозата е по-висок ($p=0.027$) спрямо пациентите без друго кървене. Пациентите с ТЕ усложнения имат по-висок среден CHADS₂ ($p=0.009$); според съпътстващите заболявания се характеризират с по-висока честота на преживян ИМИ/ТИА ($p=0.026$) в сравнение с пациентите без ТЕ усложнения. При пациентите с ГИ кървене е по-често срещано ХБЗ ($p=0.004$) спрямо тези без ГИ кървене. Рискът от възникване на ТЕ събития е 1.687/100 човекогодини в групата със субоптимален контрол, докато в групата с добър контрол е 0.641/100 човекогодини. Относителният риск за настъпване на ТЕ събитие в групата със субоптимален контрол ($TTR < 60\%$) е по-висок – RR 2.631 (95% CI 1.105-6.265).



Фиг. 12. Антикоагулантен контрол и нежелани събития

2. Група деца

Обработени са данните от 185 деца на възраст между 2 месеца и 18 г. между април 2005 и март 2017 г. Периодът на наблюдение обхваща началната фаза от първите 7 дни при започване на лечението. Изследваната група включва 119 (64.3%) момчета и 66 (35.7) момичета (фиг. 13).



Фиг. 13. *Разпределение на изследваната група по пол*

Основните демографски и клинични данни са представени в таблица 7. Средната възраст е 6 г (IQR 3.0-13.0 г.). Относителният дял на децата с ВСМ е 94.6% (n=175). 93% са претърпяли кардиохирургична оперативна интервенция (n=172). Най-нисък е относителният дял на децата с ВСМ в индикация „Други”, $p < 0.001$ (табл. 8). 174 (94.1%) деца получават аценокумарол за първична профилактика на тромбемболични събития; 11 (5.9%) деца получават

аценокумарол за вторична профилактика и превенция на рецидивиращ тромбемболизъм.

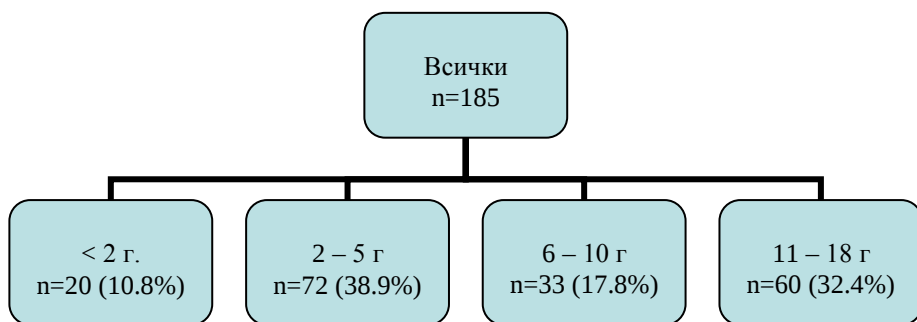
Табл. 7. Основни демографски и клинични данни

Характеристика	Медиана (интерквартилен размах) или абсолютен брой (%)
Пол	
Момичета	66 (35.7)
Момчета	119 (64.3)
Възраст, г.	6.0 (3.0-13.0)
Тегло, кг.	18.0 (13.0-43.5)
Наличие на ВСМ	
Да	175 (94.6)
Не	10 (5.4)
Прицелен диапазон на INR	
2.0-3.0	172 (93.0)
2.5-3.5	13 (7.0)
Първична профилактика	174 (94.1)
Вторична профилактика	11 (5.9)
Със сърдечна операция	172 (93.0)
Без сърдечна операция	13 (7.0)
Терапия на застъпване с парентерален антикоагулант	
Стандартен хепарин	156 (84.3)
Нискомолекулен хепарин	6 (3.2)
Без терапия на застъпване	23 (12.4)

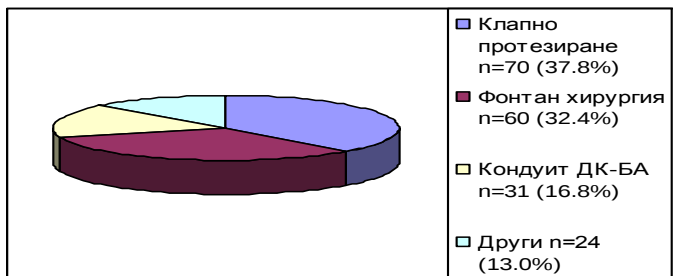
По-агресивната антикоагулация - диапазон на INR 2.5-3.5, беше използвана при 7% от пациентите (n=13). Всички те са с имплантирани механични протези в митрална позиция и по-често са от женски пол, $p < 0.001$.

Най-голям е относителният дял на възрастовата група от 2 до 5 г. – 72 деца (38.9%), последвана от групата 11 – 18 г. – 60 деца (32.4%) - фиг. 14. Според клиничната индикация за

провеждане на орална антикоагулантна терапия най-голям е относителният дял на децата с клапно протезиране (биологични и механични протези) – 37.8%, n=70 (фиг. 15). В тази индикация е и най-високата средна възраст – 12 г. спрямо най-ниската средна възраст в индикация „Фонтан процедура” – 3 г., $p<0.001$ (табл. 8).



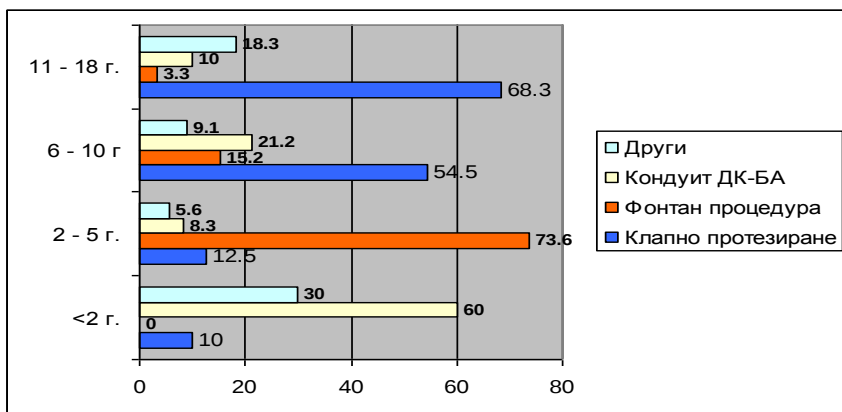
Фиг. 14. Възрастово разпределение на изследваната група



Фиг. 15. Относителен дял на клиничните индикации, изискващи орална антикоагулантна терапия при деца

Във възрастовата група <2 год. най-висок е относителният дял на индикация „Кондуит ДК-БА”, във

възрастовата група 2 – 5 г. е най-честа индикация „Фонтан процедура”, в останалите две възрастови групи най-висок е относителният дял на индикация „Клапно протезиране”, $p < 0.001$ (фиг. 16).



Фиг. 16. *Относителен дял на клиничната индикация по възрастови групи*

От 185 деца само 5 (2.7%) не постигат своя прицелен INR в първите седем дни от началото на терапия. Едно от тях е на възраст под 1 год., две от децата са във възрастовата група 2 – 5 год. и две деца на възраст между 11 и 18 год. Всички те са с ВСМ и получават аценокумарол за първична профилактика на ТЕ събития след планова оперативна корекция.

Терапия на застъпване с парентерален антикоагулант е проведена при 162 деца (87.6%), а средният брой дни на терапията на застъпване в общата група е 3.0 (IQR 3.0-4.0). Най-продължителен е периодът на застъпване на аценокумарол с парентерален антикоагулант при най-малките пациенти – средно 4 дни спрямо 3 дни при останалите три възрастови групи, $p=0.002$, (табл. 8). Според клиничната индикация най-продължителен е периодът на застъпване при индикация „Други” – 4 дни спрямо 3 дни при останалите клинични индикации, $p<0.001$.

Табл. 8. Основни демографски и клинични данни според възрастта, пола и индикацията за терапия с аценокумарол

	Възраст, г.	Наличие на ВСМ	Диапазон 2.5-3.5	Продължителност на терапия на застъпване, дни
Възрастова група				
<2 г.	1.0 (0.7-1.0)	19 (95.0)	1 (5.0)	4.0 (3.0-5.0)
2 – 5 г.	3.0 (3.0-4.0)	71 (98.6)	3 (4.2)	3.0 (2.0-3.75)
6 – 10 г.	8.0 (6.5-10.0)	32 (97.0)	4 (12.1)	3.0 (2.0-4.0)
11 – 18 г.	15.0 (13.0-16.0)	53 (88.3)	5 (8.3)	3.0 (3.0-4.0)
Р	<0.001	0.065	0.476	0.002
Пол				
Момичета	5.0 (3.0-13.0)	60 (90.9)	11 (16.7)	3.0 (3.0-4.0)
Момчета	6.0 (3.0-13.0)	115 (96.6)	2 (1.7)	3.0 (2.0-4.0)
Р	0.775	0.171	<0.001	0.132
Индикация				
Клапно протезиране	12.0 (7.8-15.0)	69 (98.6)	13 (18.6)	3.0 (3.0-5.0)
Фонтан процедура	3.0 (3.0-4.0)	60 (100.0)	0 (0.0)	3.0 (2.0-3.0)
Кондуит				
ДК/БА	5.0 (1.3-14.8)	31 (100.0)	0 (0.0)	3.0 (2.0-3.5)
Други	10.0 (1.3-14.8)	15 (62.5)	0 (0.00)	4.0 (3.0-5.0)
Р	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Всички	6.0 (3.0-13.0)	175 (94.6)	13 (7.0)	3.0 (3.0-4.0)

Терапията с аценокумарол е приложена в натоварваща доза приблизително 0.1mg/kg, и е ограничена до най-близката възможност за разчупване на таблетната форма – ¼ (1 mg), ½ (2 mg), ¾ (3mg), 1 (4mg) и над 1 таблетка (табл. 9). При 5 от децата, всички от които на възраст ≤ 1 г., е приложена

натоварваща доза от 0.5mg (1/8 таблетка) – 4 от тях са с телесно тегло под 5 кг.; 1 от пациентите е с тегло 7 кг. и удължен изходен INR – 1.6.

Табл. 9. Средна стойност на приложената натоварваща доза аценокумарол спрямо теглото по възрастови групи и индикация

	Тегло, кг.	Натоварваща доза, mg/d
Възрастови групи		
<2 г.	7.0 (5.5-7.9)	1.0 (0.6-1.0)
2 – 5 г.	14.0 (12.3-16.0)	2.0 (1.0-2.0)
6 – 10 г.	24.0 (20.0-28.0)	2.0 (2.0-3.0)
11 – 18 г.	55.0 (43.3-69.7)	4.0 (4.0-4.0)
Индикация		
Клапно протезиране	42.0 (23.8-57.5)	4.0 (2.0-4.0)
Фонтан	15.0 (13.0-17.0)	2.0 (1.0-2.0)
процедура	14.0 (7.0-40.0)	2.0 (1.0-4.0)
Кондуит ДК-БА	26.5 (8.6-53.3)	2.0 (1.0-4.0)
Други		

Най-високата средна натоварваща доза в mg/kg за постигане на терапевтична антикоагулация е приложена при най-малките пациенти – 0.14mg/kg (IQR 0.12-0.15), а най-ниската – в групата с най-високата възраст - 0.07mg/kg (IQR 0.06-0.09), $p < 0.001$. Не се установи значима разлика в изходния INR по възрастови групи, $p = 0.479$. Тенденцията за най-високата приложена доза при децата с най-ниската

възраст се запазва закономерно във всеки един от следващите 6 дни, в които дозата е титрирана спрямо стойностите на INR за постигане на терапевтичния диапазон на антикоагулация. За разлика от това, средните стойности на INR не се различават значимо в нито един от дните 2-7^{ми} според възрастовата група.

Не установихме значима разлика според пола в приложените средни дози аценокумарол и средните стойности на INR в нито един от дните в началната фаза на терапия, с изключение на средната доза във 2-рия ден, $p=0.028$.

Най-ниският среден изходен INR наблюдавахме в индикация „Други” – 1.2 спрямо 1.3 в останалите три индикации, $p=0.013$. След получаване на натоварващата доза, най-високият среден INR на втория ден наблюдавахме при децата с индикация „Фонтан процедура” – 2.0, $p=0.007$. Най-ниската натоварваща доза са получили децата с индикация „Клапно протезиране” – 0.08 mg/kg, $p=0.003$

2.1. Време до постигане на прицелния INR

Не установихме значима разлика във времето до постигане на прицелен INR според възрастта ($p=0.159$), пола ($p=0.709$) и клиничната индикация ($p=0.143$) (табл. 10).

2.2. Начална доза аценокумарол за постигане на прицелния INR

Деца на възраст < 2 год. изискват по-висока доза аценокумарол за постигане на прицелния INR – 0.13 mg/kg (IQR 0.07-0.17), спрямо децата във възрастовата група 11 - 18 год. - 0.06 mg/kg (IQR 0.04-0.08), $p < 0.001$, табл. 10. Тази тенденция се запазва и при децата на възраст 2 – 5 г., които изискват сигнификантно по-висока доза за постигане на прицелния INR, в сравнение с децата във възрастта от 11 до 18 г. ($p < 0.001$). Дозата при децата на възраст 6 – 10 год. отново е сигнификантно по-висока спрямо най-големите деца ($p < 0.001$). Регресионният анализ показва сигнификантна обратна връзка между възрастта и дозата, необходима за постигането на прицелния INR (фиг. 17). Нито полът, нито клиничната индикация повлияват началната доза аценокумарол за постигане на прицелния INR.

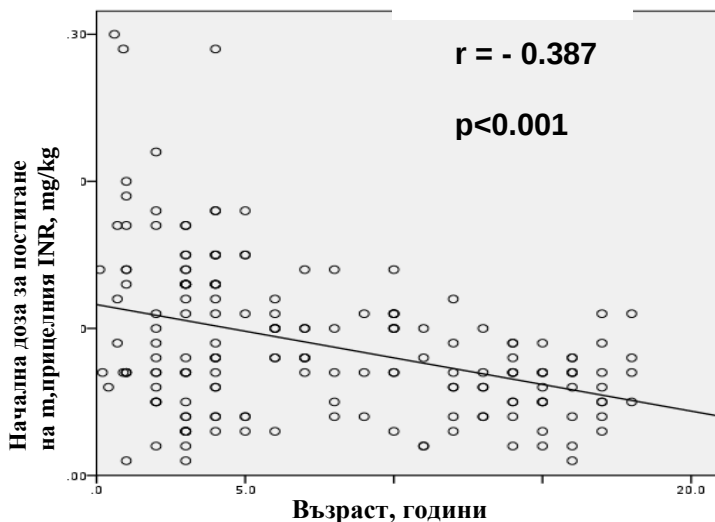
2.3. Доза за поддържане на терапевтичен диапазон

Деца на възраст под 2 год. изискват най-високата средна доза аценокумарол - 0.11 mg/kg/d (IQR 0.06-0.17) за поддържане на терапевтичен диапазон в сравнение с всички останали възрастови групи, $p < 0.001$ (табл. 10). Поддържащата доза е по-висока при децата на възраст 2 – 5 год., в сравнение

с тази при най-големите деца – 0.05mg/kg/d, респ. 0.04mg/kg/d $p<0.001$. Отново, подобна е тенденцията и при децата във възрастовата група 6 – 10 год., които изискват по-висока доза за поддържане на терапевтичен диапазон, в сравнение с най-голямата възрастова група, $p=0.001$. Клиничните индикации Фонтан процедура и клапно протезиране изискват сигнификантно по-ниска доза аценокумарол за поддържане на терапевтичен диапазон, в сравнение с останалите две групи - 0.05 mg/kg, респ. 0.06 mg/kg, $p<0.001$.

Табл. 10. Начална доза до прицелния INR, време за постигане на прицелен INR и доза за поддържане на терапевтичен диапазон

	Начална доза за постигане на прицелния INR, mg/kg	Време до постигане на прицелния INR, дни	Доза за поддържане на терапевтичен диапазон, mg/kg/d
Възрастова група			
• <2 г.	0.13 (0.07-0.17)	3.0 (1.0-4.0)	0.11 (0.06-0.16)
• 2 – 5 г.	0.095 (0.05-0.14)	2.0 (1.0-3.0)	0.05 (0.03-0.07)
• 6- 10 г.	0.1 (0.07-0.11)	2.0 (1.0-3.0)	0.06 (0.04-0.07)
• 11 – 18 г.	0.06 (0.04-0.08)	2.0 (1.75-3.0)	0.04 (0.03-0.05)
Р	<0.001	0.159	<0.001
Пол			
• Момичета	0.08 (0.06-0.13)	2.0 (1.0-3.0)	0.05 (0.04-0.07)
• Момчета	0.07 (0.05-0.12)	2.0 (1.0-3.0)	0.05 (0.03-0.06)
Р	0.29	0.709	0.232
Индикация			
• Клапно протезиране	0.07 (0.05-0.98)	2.0 (1.0-3.0)	0.05 (0.03-0.06)
• Фонтан процедура	0.08 (0.04-0.13)	2.0 (1.0-3.0)	0.05 (0.03-0.06)
• Кондуит ДК-БА	0.1 (0.07-0.14)	2.0 (1.0-3.0)	0.06 (0.04-0.1)
• Други	0.09 (0.07-0.11)	2.5 (2.0-4.0)	0.06 (0.05-0.07)
Р	0.105	0.143	<0.001
Всички	0.08 (0.05-0.12)	2.0 (1.0-3.0)	0.05 (0.03-0.07)



Фиг. 17. Връзка между възрастта и дозата, необходима за постигане на прицелния INR

Въз основа на множествен линеен регресионен анализ е изведено уравнение за оптимална натоварваща доза аценокумарол при деца според изходния INR и възрастта, с цел постигане на 2-ри ден стойности на INR между 2.0 и 3.0.

Натоварваща доза (mg/kg)

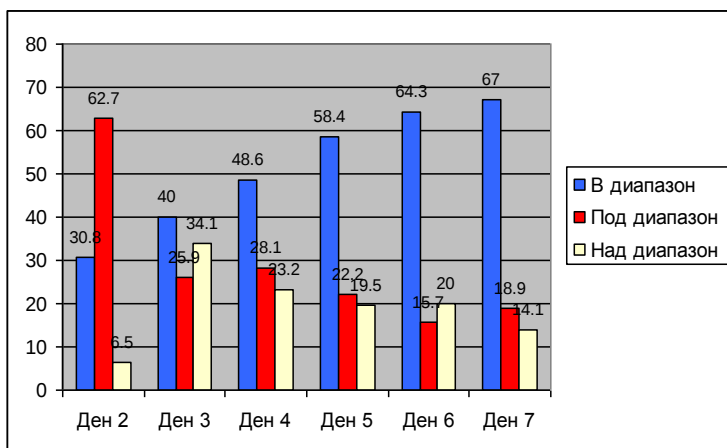
$$= - 0.212 - (0.092 * \text{изходен INR}) - (0.004 * \text{възраст})$$

Според възрастовата група препоръчителната натоварваща доза е най-висока при деца <2 год. (табл. 11).

Табл. 11. Препоръчителна натоварваща доза според възрастовата група

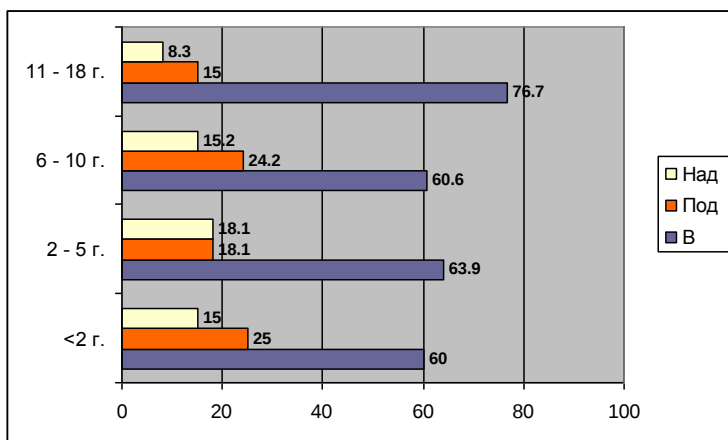
Възраст (г.)	< 2	2 - 5	6 - 10	11 - 18
Натоварваща доза (mg/kg)	0.12	0.10	0.09	0.07

След прилагане на натоварващата доза, във всеки един от следващите дни процентното разпределение на INR в терапевтичен диапазон нараства, като на 7-ми ден 67% от всички измервания на INR са в терапевтичен диапазон, респ. 18.9% са под и 14.1% са над диапазона (фиг. 18).



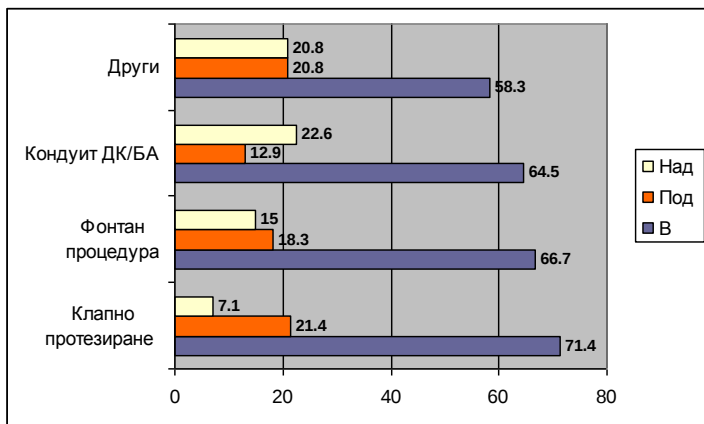
Фиг. 18. Относителен дял на INR измерванията в, под и над терапевтичен диапазон в началната фаза на терапия с аценокумарол

Не се установи значима разлика в относителния дял стойности на INR в/под/над прицелния диапазон на 7-ми ден от началото на терапия по възрастови групи, $p=0.551$. Във възрастовата група 11 – 18 г. 76.7% от измерванията на INR са в терапевтичен диапазон (фиг. 19).



Фиг. 19. Терапевтичен ефект на 7-ми ден според възрастовата група

Според клиничната индикация не наблюдавахме разлика в терапевтичния ефект на 7-ми ден според относителния дял на INR измерванията спрямо терапевтичния диапазон, $p=0.402$ (фиг. 20). Децата с клинична индикация клапно протезиране са с над 70% стойности на INR в терапевтичен диапазон.



Фиг. 20. *Терапевтичен ефект на 7-ми ден според клиничната индикация*

Нашите резултати (среден TTR 61% и TTR 61.4% в групата с ПМ) са съпоставими с описаните в специализираната литература данни от редица изследвания, проведени както в рутинната клинична практика, така и в условията на големите рандомизирани клинични проучвания . Нап и сътр. съобщават идентичен TTR в мултицентрово ретроспективно проучване в САЩ, което сравнява качеството на антикоагулантния контрол в кардиологичните центрове (брой пациенти - 100, TTR 60.8 %) с това в практиките на фамилните лекари (брой пациенти - 292, TTR 55.3 %). За разлика от нашия анализ, са включени само пациенти с ПМ и периодът на наблюдение е по-кратък – 1 година.

Резултатите от нашия анализ потвърждават наблюденията от съвременните клинични проучвания и регистри. Женският пол и наличието на съпътстващи заболявания като сърдечна недостатъчност, преживян инсулт и хронично бъбречно заболяване повлияват негативно антикоагулантния контрол. Проучването на Nelson и сътр. обхваща над 20 000 пациенти с неклапно ПМ; наличието на сърдечна недостатъчност, диабет и женски пол са свързани със слаб контрол, дефиниран като $TTR < 55\%$. Подобно на нашите резултати, авторите не намират връзка между възраст ≥ 75 г. и антикоагулантния контрол и допускат, че по-възрастните пациенти имат опит с редовен прием на медикаменти и се придържат към терапията.

Независим предиктор на субоптимален антикоагулантен контрол $TTR < 60\%$ в настоящето проучване е по-агресивната антикоагулация, изразена като прицелен диапазон на INR 2.5-3.5, който увеличава 2.6 пъти риска за незадоволителен контрол. Тези резултати кореспондират с данните, получени от Lubanski и сътр., които оценяват антикоагулантния контрол при пациенти с механични клапни протези в Швеция - TTR 74.2% в диапазона 2.0-3.0, респ. 66.7% в диапазона 2.5-3.5. В ретроспективно проучване Witt и сътр. сравняват пациенти със 100% INR в диапазон ($n=533$) и

пациенти с лабилен INR ($n=2555$) за период от 12 месеца, с различни индикации за лечение с варфарин. Прицелен $\text{INR} \geq 3.0$ и наличието на хронични заболявания са независими предиктори за нестабилност.

Резултатите от настоящето проучване демонстрират, че относителният риск от възникване на ТЕ събития зависи от качеството на антикоагулантния контрол и е 2.6 пъти по-висок при пациентите със субоптимален контрол. За разлика от ТЕ събития, ние не намираме връзка между усложненията от ГИ кървене и друго кървене и качеството на антикоагулантния контрол ($\text{TTR} < 60\%$). В проучването на Veeger и сътр., което проследява 2304 пациенти с ВТЕ на терапия с аценокумарол, честотата на голямо кървене е сигнификатно по-висока само при пациентите с $\text{TTR} < 45\%$ - 8.7%. При групите с $\text{TTR} 45\text{--}65\%$ и $\text{TTR} > 65\%$ не се наблюдава разлика (2.1%, респ. 1.9%).

В настоящия дисертационен труд намерихме обратна връзка между началната доза, необходима за постигане на прицелния INR и възрастта. Подобна тенденция наблюдавахме и в дозата за поддържане на терапевтична антикоагулация. В голямо проспективно проучване Streif и сътр. изследват различни аспекти на терапията с варфарин при 319 деца. Авторите намират, че възрастта е най-важният

фактор, повлияващ дозовия отговор към варфарин в периода на детството. Децата на възраст ≤ 1 год. изискват най-високата доза за постигане на прицелния INR и за поддържане на терапевтичния диапазон. Подобно на нашето проучване, при най-малките пациенти терапията на застъпване с хепарин е най-продължителна.

Нашите резултати потвърждават данните от най-голямото проспективно проучване на терапията с аценокумарол в детска възраст при 93 деца на средна възраст 5.1 год. (табл. 12). Авторите намират, че дозовият отговор към аценокумарол при деца е възрастовозависим. Децата на възраст под 2 години изискват най-високата доза аценокумарол, както за постигане на прицелния INR, така и за поддържане на терапевтичния диапазон. За разлика от нашите резултати, в проучването на Bonduel времето до постигане на прицелния INR е малко по-дълго. Вероятно това се дължи на различната популация изследвани пациенти. В проучването на Bonduel 76% от децата са с ВТЕ и само 24% са с ВСМ. Тази хипотеза е обект на бъдещо проучване.

Подобни на нашите резултати за дозовия отговор към аценокумарол при деца са и съобщенията от Wood и сътр. В ретроспективно проучване на 31 деца с ВСМ и клапно протезиране на възраст от 5 месеца до 16 год., те установяват

средна терапевтична доза на аценокумарол от 1.5 mg/d (0.71-2.0). Ние намерихме, че средната доза аценокумарол дневно в общата група е 1.14 mg/d (0.71-1.71).

Табл. 12. Съобщени в специализираната литература данни за дозовия отговор към ВКА в детска възраст

	Bonduel и сътр. n=93 Аценокумарол	Нашите резултати n=185 Аценокумарол	Streif и сътр. n=319 Варфарин
Доза за постигане на прицелния INR, mg/kg			
<2 г.	0.16 (0.07-0.22)	0.13 (0.07-0.17)	0.34±0.16
2 – 5 г.	0.08 (0.004-0.16)	0.1 (0.05-0.14)	0.19±0.11
6 – 10 г.	0.06 (0.04-0.09)	0.1 (0.07-0.11)	0.15±0.07
11 – 18 г.	0.05 (0.03-0.06)	0.06 (0.04-0.08)	0.14±0.05
Време до постигане на прицелния INR, дни			
<2 г.	3.0 (3.0-8.0)	3.0 (1.0-4.0)	9.7±8.1
2 – 5 г.	4.0 (2.0-15.0)	2.0 (1.0-3.0)	6.1±9.0
6 – 10 г.	4.0 (2.0-5.0)	2.0 (1.0-3.0)	4.7±5.6
11 – 18 г.	4.0 (2.0-12.0)	2.0 (1.75-3.0)	3.8±2.8
Поддържаща доза, mg/kg			
<2 г.	0.10 (0.04-0.23)	0.11 (0.06-0.16)	0.33±0.20
2 – 5 г.	0.06 (0.02-0.41)	0.05 (0.03-0.07)	0.15±0.10
6 – 10 г.	0.05 (0.02-0.11)	0.06 (0.04-0.07)	0.13±0.06
11 – 18 г.	0.04 (0.01-0.10)	0.04 (0.03-0.05)	0.09±0.05

ОБОБЩЕНИЕ

Поддържането на оптимално ниво на антикоагулация чрез адекватен INR контрол е съществено за клиничния изход. Постигнат е среден TTR 61% в изследваната група възрастни пациенти, като 20% от тях са с отличен контрол TTR>70%. За периода на наблюдение са регистрирани общо 78 нежелани събития. В групата със субоптимален контрол TTR<60%, рискът от възникване на ТЕ събитие е повишен 2.63 пъти. Използване на софтуера за изчисляване на TTR е от съществена полза в ежедневната клинична практика за установяване и предприемане на коригиращи действия при възникнали вътреиндивидуални вариации в дозовия отговор.

Хемостазата е динамичен процес в периода на детството и тя се различава от хемостазата при възрастни. Развитието на хемостазната система се отразява на честотата на ТЕ усложнения при деца и повлиява отговора към антикоагулантите. Контролът на оралната антикоагулантна терапия при деца е затруднен поради възрастово-зависима вариабилност в дозовия отговор, комплексни съпътстващи заболявания, интеркурентни инфекции, полифармакотерапия, промени в диетата. В настоящия дисертационен труд бе намерена връзка между възрастта и изискваната начална и

поддържаща доза аценокумарол за постигане на терапевтична антикоагулация. Децата на възраст < 2 год. изискват по-висока доза аценокумарол за постигане на прицелния INR – 0.13mg/kg, спрямо децата във възрастовата група 11 – 18 год. – 0.06mg/kg. Използването на формула за оптимална натоварваща доза аценокумарол помага за постигане на ефективна антикоагулация в рамките на седем дни. Изведените възрастово-зависими дози ще подпомогнат усилията на педиатрите за намаляване честотата на кървене, свързана със свръхдозирание в условията на все по-широко използване през последните години на антикоагуланти при по-голям брой деца.

ИЗВОДИ:

1. Средното време в терапевтичен диапазон при дългосрочно проследяване на 700 пациента в специализиран кабинет за мониториране на оралната антикоагулантна терапия е 61% (TTR).
2. Женският пол, по-ниската стойност на ИТМ и наличието на съпътстващи заболявания като сърдечна недостатъчност, преживян инсулт и хронично бъбречно заболяване повлияват *негативно* антикоагулантния контрол. По-агресивната антикоагулация, изразена като прицелен диапазон на INR 2.5-3.5 увеличава 2.036 пъти риска за незадоволителен контрол.
3. Пациентите с механични клапи с INR диапазон 2.5-3.5 изискват най-много корекции на дозата и демонстрират най-незадоволителен контрол (TTR 53.5%).
4. Относителният риск от възникване на ТЕ събития е 2.6 пъти по-висок при пациентите със субоптимален контрол ($p=0.038$). Те имат по-висок среден CHADS₂ ($p=0.009$) и по-висока честота на преживян ИМИ/ТИА ($p=0.026$).

5. При пациентите с ГИ кървене по-често се среща ХБЗ ($p=0.004$).
6. Поддържащата седмична доза аценокумарол е по-ниска при жените; при възраст ≥ 75 години и при пациентите със сърдечна недостатъчност.
7. Дозата аценокумарол, необходима за постигане на прицелния INR (0.13mg/kg , $p<0.001$) и поддържащата доза (0.11mg/kg/d , $p<0.001$) са най-високи при децата на възраст <2 години.
8. При 97% от децата е постигнат прицелен INR в първата седмица от началото на лечение въз основа на натрупания клиничен опит.
9. Децата с клинична индикация Фонтан процедура и клапно протезиране изискват сигнификантно по-ниска доза аценокумарол.

СПРАВКА ЗА ПРИНОСИТЕ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

ПРИНОСИ С ОРИГИНАЛЕН ХАРАКТЕР

1. За първи път в България е въведен методът на Rosendaal за изчисляване на време в терапевтичен диапазон (TTR) със софтуерен продукт, разработен в НКБ.
2. За първи път в България се анализира качеството на антикоагулантния контрол при 700 пациенти, обхващащо наблюдение от 3 години.
3. За първи път в България е оценен дозовият отговор към аценокумарол при 185 деца в четири възрастови групи.
4. Дефинирана е формула за оптимална натоварваща доза аценокумарол при започване на терапията в детска възраст.

ПРИНОСИ С ПОТВЪРДИТЕЛЕН ХАРАКТЕР

1. Определена е висока честота на тромбемболичните събития (1.69/100 човекогодини) при незадоволителен антикоагулантен контрол ($TTR < 60\%$).
2. Установени са факторите, които най-силно повлияват качеството на антикоагулантния контрол – по-агресивната антикоагулация, женски пол и съпътстващи заболявания.
3. Сигнификатно най-високата дозова необходимост от аценокумарол е намерена при деца във възрастта до 2 години.
4. Децата с Фонтан процедура и клапно протезиране изискват сигнификантно по-ниска доза аценокумарол.

ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ

1. **Е. Дончева**, Е. Насева, И. Паскалева. Оценка качеството на антикоагулантния контрол при пациенти на продължителна терапия с аценокумарол . *сп. Българска кардиология*, под печат, 2017, бр. 3.
2. Паскалева И., **Е. Дончева**. Антикоагулантна терапия и лабораторно мониториране. В *Профилактика, диагностика, терапия. Актуални проблеми 2012*. п/р член кор. проф. Мила Власковска, доц. Цветалина Танкова, доц. Даниела Попова, д-р Борислав Георгиев, изд. Хавитис ЕООД, София, 167-188.
3. Saraeva RB, Paskaleva ID, **Doncheva E**, Eap CB, Ganey VS. Pharmacogenetics of acenocoumarol: CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5 and ABCB1 gene polymorphisms and dose requirements. *J Clin Pharm Ther.* 2007;32:641-9.
4. **Doncheva E.**, Paskaleva I. Dose requirements of acenocoumarol in pediatric patients – initiation of therapy. *J Thromb Haemost* 13(suppl.2), 2015, S 973
5. **Е. Дончева**, I. Paskaleva, V. Ganey. CYP2C9 and VKORC1 genotypes and anticoagulation control in patients with high sensitivity to acenocoumarol. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52, Special Suppl, PP s1 – s1760, Poster Abstracts Cod: 1361.

БЛАГОДАРНОСТИ

Изказвам своята най-сърдечна благодарност на научния ми ръководител проф. д-р Ива Паскалева за това, че ме вдъхнови и мотивира да поема по пътя на научното познание, за неограничената подкрепа, съвети и всеотдайна помощ в разработването и оформянето на дисертационния труд. За мен е чест и отговорност да бъда част от ръководения от нея екип.

На скъпите ми колеги от Отделението по лабораторна диагностика на НКБ за проявеното разбиране, търпение и морална подкрепа.

Отправлям дълбока признателност към моето семейството, любимите ми хора и приятели, които споделиха с мен цялото творческо напрежение и ангажираност, с които бе свързано написването на настоящия труд. Тяхната любов и подкрепа са безценна опора за мен.