



РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационен труд на тема:

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

За получаване на научната степен “ДОКТОР” по МЕДИЦИНА
в област на висше образование 7.

Здравеопазване и спорт 7.1 Медицина и научна специалност „Клинична лаборатория”
03.01.12.

Автор: д-р Евелина Петрова Дончева

Рецензент: доц. д-р Ася Станчева, дм

I. Процедура по защитата

Със заповед на Изпълнителния Директор на МБАЛ Национална кардиологична болница № 218/06.07.2017 съм определена да изготвя рецензия на дисертационния труд на д-р Евелина Петрова Дончева - асистент в Отделение по лабораторна диагностика, МБАЛ Национална кардиологична болница, София, за придобиване на образователната и научна степен „доктор” на тема: „ОПТИМИЗИРАНЕ НА ТЕРАПИЯ С АЦЕНОКУМАРОЛ И АНТИКОАГУЛАНТЕН КОНТРОЛ ПРИ ДЕЦА И ВЪЗРАСТНИ – ДЪЛГОСРОЧНО ПРОСЛЕДЯВАНЕ” в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1 Медицина и научна специалност „Клинична лаборатория”, 03.01.12

Рецензията е съобразена с изискванията за оформяне на рецензии за придобиване на образователната и научна степен „доктор“.

II. Кратки биографични данни

Д-р Евелина Петрова Дончева е родена на 16.02.1970 г. Завършила е 91-а Немска езикова гимназия „Проф. Константин Гълабов“, София през 1989 г, а през 1997 завършва медицина в Медицински Университет - София. Д-р Дончева има призната специалност по

„Клинична лаборатория“ от 01.2005 г. и допълнителна квалификация по „Методология на научното изследване-обект на дисертационна теза имедицинска статистика“ от 2014 г. Д-р Дончева е работила като младши експерт в Национален център по здравна информация, София от 1997 г. до 1998 г. От 1998 г. до 2000 г. работи като лекар ординатор в УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ“ ЕАД, а от м.11.2000 г. след конкурс е назначена за асистент в Отделение по лабораторна диагностика, МБАЛ Национална кардиологична болница, София. Д-р Дончева води упражнения на студенти от специалност „Медицина“ към МУ-София. Владее немски, английски и руски езици, притежава отлична компютърна грамотност.

III. Публикации и научна дейност

В представения дисертационен труд на д-р Дончева са включени резултатите от общо 5 научни публикации и научни съобщения, публикувани в български и чуждестранни научни издания и представени на международни конгреси. Тя е първи автор на една от публикациите и единствен автор на две научни съобщения, което показва активната и роля при провеждането на изследванията, подготовката на публикациите и докладването на научните резултати пред научни форуми. Регистрирани са 30 цитирания на публикации на д-р Дончева в чужди източници. Публикациите са в периода от 2007 г. до 2017 г. и отразяват актуалността на проучванията.

IV. Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд е написан на 123 машинописни страници и включва: съдържание (3 стр.), съкращения (1 стр.), въведение (2 стр.), литературен обзор (47 стр.), цел и задачи (2 стр.), материал и методи (14 стр.), собствени резултати (20 стр.), обсъждане (11 стр.), обобщение (2 стр.), изводи (1 стр.), справка за приносите на дисертационния труд (1 стр.), библиография (18 стр.) и списък на публикациите свързани с дисертационния труд (1 стр.). Библиографският списък съдържа общо 194 литературни източника, от които 5 на кирилица и 189 на латиница. Трудът е онагледен с 27 фигури и 29 таблици. Представеният за рецензиране дисертационен труд е структуриран съгласно възприетите у нас стандарти на дисертация за получаване на научната степен “Доктор” по медицина.

V. Актуалност и значимост на дисертационния труд

Темата на дисертационния труд се отличава със значима актуалност в научно и научно-приложно отношение, както за нашата страна, така и в световен мащаб.

Независимо от активното навлизане на директните антикоагуланти в съвременната клинична практика, аценокумарол е един от рутинно най-прилаганите орални индиректни антикоагуланти. Тесният му терапевтичен прозорец изисква засилено лабораторно мониториране и се свързва с повишен риск от хемостазни усложнения, както при възрастни така и при деца. Оценяването на качеството на антикоагулантния контрол при терапия с аценокумарол, изразено като TTR (Time in Therapeutic Range), оценката на фактори които го повлияват и установяването на предиктори на субоптимален антикоагулантен контрол при пациенти на хронична терапия с аценокумарол, са актуални хемостазни проблеми в научно и научно-приложно отношение. В нашата литература няма такова комплексно проучване по този проблем. Установяването на връзка между възраст, начална доза и поддържаща доза при деца на орална антикоагулантна терапия и въвеждането на формула за оптимална натоварваща доза аценокумарол при деца, са фокуси на актуален научен интерес. Все още в световен мащаб са недостатъчни проучванията и научните публикации в тази област, което прави приносът на дисертантката особено значим.

VI. Литературен обзор

Литературният обзор е написан компетентно, след задълбочен и многостранен анализ на научните данни в достъпната литература. По-голяма част от цитираните източници са публикувани в периода след 2010 г., доказателство за актуалността на разработвания дисертационен труд в световен мащаб.

Представеният обзор се характеризира с логическа последователност по отношение на дисертационната тема и обхваща два раздела: 1. Витамин К антагонисти (исторически данни, клинично приложение, фармакокинетика, лабораторно мониториране, лекарствени взаимодействия, вариации в дозовия отговор, време в терапевтичен диапазон) и 2. Орална антикоагулантна терапия в детска възраст (индикации за АК терапия, интер и

интраиндивидуални вариации в дозовия отговор на АК терапия, интензивност на АК терапия, орална АК терапия при деца с вродени сърдечни малформации, хемостаза на развитието в периода на детството) Обзорът се отличава с яснота и конкретност. Открояват се редица недостатъчно изяснени аспекти на оралната антикоагулантна терапия и все още спорни въпроси свързани с антикоагулантния подход в детска възраст. Настоящият литературен обзор представя д-р Дончева, като изследовател с отлични възможности за подбор и анализ на достъпните източници, умелото им представяне в обобщен вид и насочване на вниманието към по-добре изяснени въпроси.

Целта на дисертационния труд е ясно формулирана в две части (проучвания при деца и при възрастни). „Цел на настоящото проучване беше 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 оптимална терапевтична антикоагулация при деца с вродени сърдечни малформации след хирургична намеса.“ Забележки от формален характер – Целта би могла да бъде по-кратко формулирана, за сметка на поставени задачи. При определяне на целта в първата и втората част би могло да се използват еднакви граматични форми – нпр. - да се оцени, да се анализират, да се идентифицират.

Съобразно формулираната цел логично са изведени и две групи конкретни задачи: 5 задачи свързани с изследването на групата възрастни пациенти и 4 задачи отнасящи се до изследванията на групата деца.

Задачите са точно и ясно дефинирани. Те са структурирани и последователно смислово свързани за решаване на поставената цел: установяване на връзката между антикоагулантния контрол с демографски и клинични характеристики на изследваната група; оценка на предикторите на субоптимален антикоагулантен контрол; характеризиране на връзката между времето, необходимо за постигане на прицелния INR и демографските и клинични фактори; извеждане на алгоритъм за оптимална натоварваща доза аценокумарол при деца според изходния INR, възраст и тегло.

Материал и методи

Проведено е ретроспективно, едноцентрово, обсервационно проучване върху оптимизиране на терапия с аценокумарол и антикоагулантен контрол в два аспекта:

- Изследване на група възрастни пациенти над 18 г.
- Изследване на група деца на възраст от 2 м. до 18 г.

В първата група са подбрани 700 пациента (52.6 % жени и 47.4 % мъже), лекувани в Национална кардиологична болница през периода януари 2014 г. – декември 2016 г. вкл. Посочени са критериите за подбор на групата, която е категоризирана в 5 раздела според индикациите за терапия. Изчислени са индивидуални TTR (метод на Rosendaal), като за субоптимален антикоагулантен контрол е дефиниран $TTR < 60\%$. Определен е CV% на седмична доза аценокумарол. Проведено е паралелно определяне на INR с капилярна и венозна кръв при 100 пациента, с оценка на корелацията между двата метода и определяне на възпроизводимостта във време.

Във втората група са включени 185 деца (64.3% момчета и 35.7% момичета) от детските клиники на Национална кардиологична болница за периода април 2005 г. – март 2017 г. вкл. Анализът обхваща първите 7 дни от терапията с аценокумарол. Обособени са 4 възрастови групи и 4 групи според индикациите за терапия.

Обхванати са достатъчен за целта на проучването брой болни и е проследен адекватен на поставените задачи времеви период. Категоризирането на болните е съобразено с целта на проучването. Лабораторните анализи са извършвани по схема, с подходящи методи и апаратура.

За статистическа обработка данните са въведени и обработени с широк спектър съвременни статистически методи, което е гаранция за тяхната значимост. Представява интерес уместното използване на множествен линеен регресионен анализ за извеждане на предиктивен модел,.

VII. Резултати и приноси на дисертационния труд

Тази част е основна, съдържа 35 стр страници и включва резултатите от собствените проучвания (20 стр.), обсъждане (11 стр.), обобщение (2 стр.) и изводи и приноси (2 стр.).

При разработване на дисертационната тема е извършена значителна по обем и разнообразна по характер изследователска работа. Получените голям брой резултати са

подробно анализирани, систематизирани и подходящо илюстрирани с таблици и фигури, следвайки стриктно поставените задачи. Значителна част от резултатите са публикувани. В съответствие с дизайна на проучването, резултатите са представени в два основни раздела, които анализират различни аспекти и оформят комплексна представа за оценката и оптимизирането на прилаганата антикоагулантна терапия в различните групи.

В групата на възрастните пациенти е проведено оценяване и анализ на качеството на антикоагулантния контрол при голям брой пациенти с различни индикации за хронична терапия с аценокумарол и интервал на посещение 42 дни, за период от 3 години. За първи път у нас в разширено проучване е използван методът на линейна интерполация по Rozendaal за изчисляване на време в терапевтичен диапазон. Установен е оптимален среден TTR в изследваната група 60.8%, (субоптимален антикоагулантен контрол дефиниран при $TTR < 60\%$). Анализирани са факторите, които повлияват TTR. Един от основните приноси на проучването е установяването на взаимовръзките между тези фактори, повлияващи антикоагулантния контрол. Установено е, че субоптималният контрол е свързан с женски пол, по-ниски стойности на индекс на телесна маса, по-висок прицелен INR диапазон (2.5 – 3.5), по голям брой измервания на INR, наличие на сърдечна недостатъчност, преживян исхемичен мозъчен инсулт, наличие на хронично бъбречно заболяване и по-висок CHADS2. Заслужава да се отбележи констатацията на д-р Дончева, че относителният риск от възникване на тромбемболично събитие зависи от качеството на антикоагулантния контрол и е 2.6 пъти по-висок при пациенти със субоптимален контрол. Тези пациенти имат и по-висок коефициент на вариация на аценокумарол, по-висок среден CHADS2 и по-висока честота на преживян исхемичен мозъчен инсулт. Установява се, че в групата с механични клапи с INR диапазон 2.5 - 3.5

и незадоволителен контрол (TTR 53.5%), пациентите изискват най-много корекции на дозата, което скъсява интервала на измерванията на INR. Отбелязва се, че изследвайки риска от гастроинтестинално и друго кървене при пациентите от тази група, не се установява връзка между честотата на кървене и качеството на антикоагулантен контрол ($TTR < 60\%$). Високо оценен резултат от проучването е определянето като независим предиктор на субоптимален антикоагулантен контрол ($TTR < 60\%$) на по-агресивната

антикоагулация, изразена като прицелен диапазон на INR 2.5 – 3.5, който увеличава 2.036 пъти риска от незадоволителен контрол.

В групата на децата 94.6% са с вродени сърдечни малформации, 93% са претърпели кардиохирургична интервенция. Най-голям е относителният дял на децата с клапно протезиране 37.8%. Отбелязва се, че от всички изследвани възрастови групи само 2.7% не постигат своя прицелен INR в първите седем дни от началото на терапията. Проследява се терапия със застъпване с парентерален антикоагулант, като средният брой дни на застъпване в общата група е 3, а най-продължителен е периодът на застъпване при най-малката пациенти – 4 дни. Важна констатация е определената чрез регресионен анализ обратна връзка между възрастта и дозата, необходима за постигане на прицелния INR, като полът и клиничната индикация не оказват влияние върху началната доза. Изключително важни за клиничната практика са установените дози аценокумарол, необходими за постигане на прицелния INR в четирите определени възрастови групи.

Заслужава внимание оценката на дозата за поддържане на терапевтичен диапазон – установено е, че децата на възраст под 2 г. изискват най-висока средна доза аценокумарол в сравнение с всички останали възрастови групи (до 18 г.). Акцент в изследването е изведеното на базата на линеен регресивен анализ уравнение за оптимална натоварваща доза аценокумарол при деца според изходния INR и възрастта, с цел постигане на 2-рия ден стойности на INR между 2.0 – 3.0. Убедителни са резултатите, според които на 7-мия ден след прилагане на предложените натоварващи дози, 67% от всички измервания на INR са в терапевтичен диапазон. При разграничаване на децата по клинични индикации важно наблюдение е необходимостта от сигнификантно по-ниска доза аценокумарол при пациенти с Фонтан процедура и клапно протезиране.

В обсъждането на дисертационния труд са съпоставени собствените резултати с тези от съвременната специализирана литература. Особено внимание е отделено на анализи свързани с изчисляване на време в терапевтичен диапазон TTR, като се налага мнението, че анализът в дисертационната работа потвърждава наблюденията от съвременните проучвания. Сравняването на определеният в проучването дозов отговор към аценокумарол в детска възраст потвърждава данните от големите проспективни проучвания в специализираната литература.

Заклучението на дисертационния труд обобщава най-важните резултати от проучването, като са посочени 9 точни, добре формулирани изводи . Посочени са 8 научни и научно-приложни приноса. Сред тях се открояват 4 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 от НКБ. 2. За първи път в България се анализира качеството на антикоагулантния контрол при 700 пациенти, за период от 3 год. 3. За първи път в България е оценен дозов отговор към аценокумарол при 185 деца в 4 възрастови групи. 4. Дефинирана е формула за оптимална натоварваща доза аценокумарол при започваща терапия в детска възраст.

Представеният автореферат е структуриран според изискванията. Съдържанието му напълно отговаря на дисертационния труд

XI. Заключение

Представеният дисертационен труд е задълбочено научно проучване с постигнати високи научни и научноприложни резултати с оригинални приноси. Разработен е изключително актуален за медицинската практика проблем. Качествата на дисертационния труд се дължат на професионалния опит и задълбочени теоретични познания на дисертантката, на способността ѝ за самостоятелни научни изследвания.

Това ми дава основание убедено да препоръчам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват положително за присъждане на образователна и научна степен „Доктор ” по медицина на д-р Евелина Петрова Дончева.

15.08.2017г.

Рецензент:

доц. д-р Ася Станчева, дм