



РЕЦЕНЗИЯ

от доц. д-р Елина Георгиева Балтаджиева-Трендафилова, дм
Научен съвет към МБАЛ „НКБ“ ЕАД,
началник на Отделение по интензивна и спешна кардиология към Клиника по
кардиология, МБАЛ „НКБ“ ЕАД, София 1309, ул. „Коньовица“ №65

на дисертационен труд

на тема:

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

за придобиване на образователна и научна степен „доктор”

на д-р **Евелина Петрова Дончева**, докторант на самостоятелна подготовка към
Отделение по лабораторна диагностика към МБАЛ „НКБ“ ЕАД
за присъждане на образователна и научна степен „доктор”

Област на висше образование: 7. Здравеопазване

Професионално направление: 7.1. Медицина

Докторска програма: Клинична лаборатория

Въз основа на заповед № 218/06.07.2017 г. на изпълнителния директор на МБАЛ
„НКБ“ ЕАД, София съм избрана за член на научното жури и съм определена да
представя рецензия.

Сведения за процедурата:

Д-р Дончева е зачислена като докторант на самостоятелна подготовка по
докторска програма „Клинична лаборатория” през 2014 г. с тема: „Оптимизиране на
терапията с аценокумарол и антикоагулантен контрол при деца и възрастни –
дългосрочно проследяване” и научен ръководител проф. д-р И. Паскалева, дм.
Дисертационният труд е обсъден, приет и насочен за защита пред научно жури от
разширено първично звено на Отделение по лабораторна диагностика към МБАЛ
„НКБ“ ЕАД, София. Не открих пропуски в приложената от д-р Дончева документация.
спазени са изискванията на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и Правилника за условията и реда за
придобиване на научните степени и заемане на академичните длъжности в МБАЛ

„НКБ“ ЕАД – София, нямам конфликт на интереси, които да са предизвикани от участието ми в настоящото научно жури.

Професионални данни за дисертанта:

Д-р Дончева е родена на 16.02.1970 г., завършила е немска езикова гимназия в София и медицина през 1997 г. в Медицински университет - София, придобива специалност „Клинична лаборатория“ през 2005 г. Д-р Дончева е асистент в Отделение по лабораторна диагностика на МБАЛ „НКБ“ ЕАД от 2000 г., а преди това е работила в Национален център по здравна информация и МБАЛ „Царица Йоанна“ – София. Д-р Дончева е изграден специалист, уважавана в професионалните среди на специалисти по клинична лаборатория, кардиология, детска кардиология, сърдечно-съдова хирургия и ангиология. Членува в Българско дружество по клинична лаборатория.

Изследванията, свързани с дисертацията, са извършени в МБАЛ „НКБ“ ЕАД – клиника по детски болести и детска кардиология и Отделение по лабораторна диагностика с личното участие на дисертанта.

Значимост на темата и наукометрични данни:

Дисертацията на д-р Дончева е израз на екипна работа, на успешно прилагане на интердисциплинарния подход в съвременната медицина и представлява проспективен анализ на адекватността на антикоагулацията с аценокумарол, оценена с процент на измерванията на INR в терапевтичен прозорец при деца и с TTR при възрастни с различни клинични индикации и проследяване 3 години. Темата е актуална и съвременна, като литературните данни за адекватно дозиране и проследяване на антикоагулантния отговор към аценокумарол при възрастни са ограничени, а при деца са съвсем оскъдни.

Дисертационният труд е представен на 124 стандартни машинописни страници и е онагледен с 29 таблици и 27 фигури. Библиографската справка е пълна и съвременна, съдържа 194 заглавия, от които 5 на кирилица и 189 на латиница, като голяма част от цитатите са от последните години: 109 са от последните 10 години, а 50 - от последните 5 години. Съобразявайки се със съвременните изисквания, авторът подрежда материала в 9 глави, най-важните от които са литературен обзор (46 страници), цел и задачи (2 страници), методи и статистически анализ (14 страници), резултати от проучването и обсъждане (36 страници), изводи, заключение и приноси – 5 страници.

В автореферата са включени 12 от таблиците и 20 от фигурите.

Езикът е научно издържан, медицинските термини са правилно употребени, няма литературен източник, който да липсва в текста.

Литературен обзор и познания на дисертанта в изследваната област

Изложението на обзора е представено на 46 страници и съвременно, логично и подробно разглежда историята, физиологията и патофизиологията на антикоагулацията, методите на лабораторен контрол, тяхното стандартизиране и възможните лабораторни грешки, вариациите в отговора към ВКА. Подробно са анализирани използваните от дисертанта методи за оценка на ефективността на антикоагулацията. Прегледът на литературата е направен поотделно за възрастни и деца, като са дефинирани спецификите на антикоагулацията в детска възраст. Критичният поглед в обзора показва дълбоките познания на дисертанта по темата. Направеният подробен литературен преглед обобщава наличните данни и логично обуславя необходимостта от проведеното проучване, в което се прави анализ на връзката между продължителния лабораторен антикоагулантен контрол и демографски и клинични показатели при деца и възрастни.

Целта е ясно формулирана и следва заложените в дисертацията хипотези: да се оцени 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 се анализират 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.

За постигането на тази цел авторът си поставя две групи задачи – съответно при деца и възрастни.

При възрастни – 5 задачи: да се установи връзката между стабилността на антикоагулантния контрол с демографски и клинични характеристики на изследваната група; да се потърси връзка между дозовия отговор към аценокумарол с демографски и клинични характеристики; да се намерят предикторите на субоптимален антикоагулантен контрол, дефиниран като $TTR < 60\%$; да се определи относителния риск за възникване на тромбемболични събития в изследваната група пациенти; да се изследва връзката между честотата на кървене, стабилността на антикоагулантен контрол и съпътстващите заболявания.

При деца – 4 задачи: да се изследва връзката между началната доза аценокумарол, необходима за постигане на прицелния INR с възраст, пол, тегло, клинична индикация; да се характеризира връзката между времето, необходимо за

постигане на прицелния INR, и демографски и клинични фактори; да се сравни началната доза и поддържаща доза аценокумарол за постигане на терапевтична антикоагулация; да се изведе алгоритъм за оптимална натоварваща доза аценокумарол при деца според изходния INR, възрастта и теглото.

Набелязаните задачи спомагат за правилен подход при подбора на приложените методи за постигане на целта на дисертацията, както и за очертаване на изводите и приносите в дисертационния труд на д-р Дончева.

Методика, използвана в дисертационния труд:

Методите съответстват на поставените цели и задачи и са добре подбрани.

В дисертационния труд за оценка на адекватността на антикоагулацията при възрастни пациенти се използва класическият метод на Розендаал, като TTR е оценен със софтуеърен продукт, разработен в НКБ. Анализираните пациенти следват строго определени включващи и изключващи критерии, както и стандартизирани методи за анализ на INR и TTR, ясно са дефинирани демографските и клинични показатели, както и клиничните индикации за хронично антикоагулантно лечение.

Статистическият анализ е осъществен с консултацията на статистик, методите са правилно подбрани и съответстват на дизайна на проучването, резултатите са поднесени ясно и онагледено, което прави възможно формулирането на изводите и извеждането на математическа формула за определяне на натоварващата доза аценокумарол при деца според възрастта и изходния INR.

Основни резултати и изводи в дисертацията:

Анализираната група възрастни пациенти с продължително антикоагулантно лечение се състои от 700 пациенти, проследени проспективно за три години, като средният TTR в групата е впечатляващо добър – 61%, само 20% от анализираната популация е със субоптимален контрол на INR, въпреки големия брой пациенти над 75 години (29%). Не се намират разлики в адекватността на антикоагулацията според възрастта, което показва, че при правилно проследяване възрастта не е предиктор за неадекватен TTR. Субоптималната антикоагулация е сигнификантно по-честа при жени, при наличие на коморбидност, особено хронично бъбречно заболяване и сърдечна недостатъчност, но самостоятелен предиктор е само по-агресивната антикоагулация с необходимост от поддържане на INR в диапазона 2,5 – 3,5, което изисква и по-чести измервания на INR. Индикацията за продължително антикоагулантно лечение показва корелация с TTR, която обаче е опосредствана от таргетния диапазон на INR. Постигнатият среден TTR в групата корелира с ниската

честота на регистрирани усложнения на антикоагулационната терапия: емболични събития - 3,4% за целия период на проследяване или 1,1% на година, всякакво кървене – 6 % за целия период на проследяване или 2% годишно. Пациентите със субоптимален контрол на антикоагулацията имат 2,6 пъти по-висок относителен риск от възникване на тромбемболично събитие – потвърдителен извод с важно практическо значение. Не се намира статистическа разлика в постигнатия TTR при пациенти със и без кървене, което вероятно се дължи на ниската честота на това усложнение, на включването на всякакво кървене в анализа и на високата граница на TTR, дефинирана като субоптимален контрол – 60%. От гледна точка на клиничната практика е интересен фактът, че честотата на гастро-интестиналното (ГИ) кървене не корелира с TTR, което поражда хипотезата, че специфични локални предиктори за ГИ кървене имат по-важно значение от класическите общи клинични фактори за кървене, което може да е обект на бъдещо проучване.

В групата на децата са включени 185 пациенти на средна възраст 6 години, разпределени в 4 възрастови категории, като 94,6% са с ВСМ и 93% са оперирани. По-агресивна антикоагулация е прилагана при 7%. Само 2,7 % от децата не постигат прицелен INR в първите 7 дни, а средният период на застъпване с парентерален антикоагулант е 3 дни. Установява се обратна връзка между възрастта и необходимата доза за постигане на прицелен INR. Въз основа на тази корелация е изведена формула за изчисляване на необходимата натоварваща доза аценокумарол за постигане на прицелен INR, което е важен принос с национално и международно значение. В групата на изследваните деца не са анализирани тромбемболични събития и честота на кървене.

Приноси и отражението им в науката и практиката:

Съгласна съм с изложените приноси от дисертацията:

Приноси с оригинален характер са:

- За първи път в България е въведен методът на Розендаал за изчисляване на TTR със софтуерен продукт, разработен в НКБ, което ще позволи въвеждането на този продукт в други лаборатории и популяризирането му за оценка ефективността на антикоагулацията. Това може да бъде обективна база за сравнение между индивидуални пациенти и между различни лаборатории, работещи в областта на хемостазеологията.

- За първи път в България се анализира качеството на антикоагулантния контрол при голяма група пациенти (700 болни), обхващащо продължително наблюдение от 3 години.
- За първи път в България е оценен дозовият отговор към аценокумарол при 185 деца в четири възрастови групи. Считаю това за особено ценен принос, като се има предвид нарастващия брой деца с индикации за продължително антикоагулантно лечение и оскъдицата на проучвания в тази област.
- Дефинирана е формула за оптимална натоварваща доза аценокумарол при започване на терапията в детска възраст. Този принос считаю за особено важен от практическа гледна точка, защото това ще позволи „стандартизиране“ на началната терапия с аценокумарол в детска възраст и може би ще доведе до намаляване на времето за постигане на терапевтичен отговор и на страничните ефекти – тромбемболични усложнения и кървене, което препоръчвам да се анализира в следваща разработка.

Приноси с потвърдителен характер са:

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

Авторефератът отговаря на изискванията на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и Правилника за условията и реда за придобиване на научните степени и заемане на академичните длъжности в МБАЛ „НКБ“ ЕАД – София.

Д-р Дончева представя 3 публикации в пълен текст – 2 в български списания, 1 в чуждестранно списание, като в една статия д-р Дончева е първи автор. Представени са две участия в чуждестранни научни форуми, като д-р Дончева е първи автор и в двете.

Критични забележки и препоръки:

Считаю, че включването на всякакво кървене в анализа вместо дефинирано голямо кървене не позволява да се направи логичен извод за корелацията с адекватността на антикоагулацията. Вероятно избраната по-висока граница за

субоптимален контрол – TTR под 60% също допринася за това. Това може да е обект на бъдещи изследвания и не намалява достоинства на разглежданата дисертация.

Препоръчвам в бъдещо проспективно проучване да се изследва и валидира изведената формула за натоварваща доза на аценокумарол в детска възраст за постигане на прицелен INR и корелацията с усложнения на антикоагулантната терапия.

Заключение:

Мога да направя логично заключение, че предоставеният ми дисертационен труд на тема „Оптимизиране на терапията с аценокумарол и антикоагулантен контрол при деца и възрастни – дългосрочно проследяване“ д-р Евелина Дончева, докторант на самостоятелна подготовка към Отделение по лабораторна диагностика към МБАЛ „НКБ“ ЕАД – София, третира актуален за съвременната медицина проблем. Дисертацията на д-р Дончева е добре проведен проспективен анализ върху голяма група възрастни пациенти и деца, подложени на продължително антикоагулантно лечение с аценокумарол, с ясно представени резултати, критично и логично следващи изводи, които съответстват на поставените цели и задачи на дисертационния труд, а предложената формула за определяне на натоварващата доза аценокумарол при деца според възраст и изходен INR има важно практическо значение. Богатият клиничен опит на д-р Дончева, както и личното ѝ участие в проведените изследвания и анализи са важна предпоставка за реализирането на това проучване, което е ярък положителен пример за съвременния интердисциплинарен подход в медицината.

Дисертационният труд отговаря на научните критерии на Научната организация на МБАЛ „НКБ“ ЕАД и покрива препоръчителните количествени критерии, което ми дава основание да предложа на уважаемото Научно жури да гласува **положително** за присъждане на образователната и научна степен „**доктор**“ по професионално направление „медицина“, докторска програма „**Клинична лаборатория**“ на д-р Евелина Петрова Дончева.

15.08.2017 г.

София

.....
/доц. д-р Елина Трендафилова/