



Становище

от доц. д-р Лиляна Генова Ламбрева, дм,

за дисертационен труд за присъждане на образователната
и научна степен «доктор», професионално направление
«Медицина», докторска програма «Клинична лаборатория»

Автор: д-р Евелина Петрова Дончева,

Асистент в Отделението по лабораторна диагностика при МБАЛ
„Национална кардиологична болница“ София

Форма на докторантурата: самостоятелна подготовка

Тема: **Оптимизиране на терапия с аценокумарол и
антикоагулантен контрол при деца и възрастни – дългосрочно
проследяване**

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

Представеният комплект материали на хартиен и електронен носител е
в съответствие с изискванията на Правилника за условията и реда на
придобиване на ОНС „доктор“ в МБАЛ „НКБ“ ЕАД.

Документацията по конкурса е пълна, грижливо подредена и съдържа
необходимите данни според съществуващите изисквания.

Докторантката е приложила четири публикации във връзка с
дисертационния труд и 1 резюме от съобщение на международен научен
форум

Актуалност на дисертационния труд

Венозните и тромбоемболичните заболявания са сериозен
медицински и социален проблем. Оценяването на антикоагулантния
контрол подпомага вземането на ефективни клинични решения. Докато
при възрастни е натрупан достатъчно опит за оптимален терапевтичен
подход, в детската възраст има малко публикувани данни от
проспективни клинични проучвания. На настоящия етап липсва системен
анализ за оценка качеството на антикоагулантния контрол и факторите,
които повлияват дозовия отговор към аценокумарол при деца. В тази
връзка темата на докторската работа е особено актуална и значима.

Обработени са 194 литературни източници, 5 от които на латиница и
189 на кирилица; от тях 40% са публикувани след 2011 г., което

свидетелствува за актуалността на научната информация, която е ползвала авторката.

Обща характеристика

Дисертационният труд е написан на 124 машинописни страници, и е онагледен с 29 таблици и 27 фигури.

В литературния обзор докторантката показва задълбочено познаване на съвременната литература за патобиохимията, фармакобиохимията, патогенезата и лабораторното проследяване на антикоагулантния контрол на венозните и тромбоемболични състояния. В критична светлина са представени и обобщени натрупаните литературни данни през последните години за значението на генетичните фактори, лекарствените взаимодействия и други, повлияващи дозовия отговор към ВКА. Отделно внимание е отделено на различни аспекти на терапията с аценокумарол в детската възраст, включително и при деца с вродени сърдечни малформации.

Целта и задачите на дисертационния труд са изведени логично въз основа на представените в научния обзор проблеми – да се оцени качеството и факторите, които повлияват антикоагулантния контрол, изразено като време в терапевтичен диапазон при възрастни и деца с вродени сърдечни малформации.

Задачите са формулирани точно и са достатъчни за изпълнението на поставената цел.

Материал и методи - изследваният брой пациенти – общо 700 възрастни, подбрани по предварително определени критерии и 185 деца с различни индикации за терапия с аценокумарол е повече от достатъчен за осъществяване на целите и задачите на дисертационния труд.

Аналитични методи. Използваните аналитични методи за определяне на РТ са описани съгласно изискванията на Международния стандарт ISO 15189/2007. Съобразени са и всички съвременни изисквания за стандартизиране на процедурите по начина на вземане, обработване и съхранение на биологичните материали за нуждите на проучването. Резултатите от определяне на INR, получени с капилярна кръв са верифицирани, като са извършени успоредни измервания в различни диапазони на INR в капилярна и венозна кръв (референтен метод). Получена е високостепенна положителна корелация ($r=0.901$). Вътрелaborаторният качествен контрол на РТ на метода с капилярна кръв е с много добър CV и съответства на изискванията на Медицинския стандарт по клинична лаборатория. Верифицирана е и невъзпроизводимостта и недостоверността на метода за определяне на РТ във венозна кръв (на автоматичен коагулометър Sysmex CS 2000i). Установена е много добра аналитична надеждност, документирана

със записи на контролните резултати - CV 3,1%, bias-1,8% и контролна карта.

Доказаната стабилност на аналитичната вариация на прилаганите методи е важна предпоставка за правилната клинична интерпретация на получените резултати. Разработен е софтуер за автоматично изчисляване на TTR. Определена е граница за субоптимален контрол.

Силен раздел от дисертационния труд е дизайна на проучването – в представянето и клиничната интерпретация на данните от антикоагулантния контрол – INR и TTR при двете групи пациенти-възрастни и деца. Лабораторните резултати са разгледани заедно с редица клинични и демографски характеристики. Обработени са с богат арсенал от съвременни статистически методи, като резултатите са много добре онагледени графично с фигури и таблици.

Избраните от авторката *статистически* методи за обработка на резултатите от проучването отговарят на съвременните изисквания за валидиране/верифициране на клинично-лабораторни методи и обработка на научна информация: вариационен, корелационен и множествен регресионен анализ, логистична регресия, динамичен статистически анализ, chi-square test, и др.

Направените изводи съответстват на получените резултати, формулирани са точно и изчерпателно.

Като *оригинални научно-приложни приноси*, получени за първи път в нашата страна приемам:

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

Приноси с потвърдителен характер:

✓ Определена е висока честота на тромбемболичните събития 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.

Считам, че получените резултати в дисертационния труд имат значима клинична стойност и статистическа достоверност, защото са изведени от резултатите на голям брой болни и могат да се използват в клиничната практика за оптимизиране управлението и дългосрочното проследяване на терапията с аценокумарол и антикоагулантен контрол при деца и възрастни.

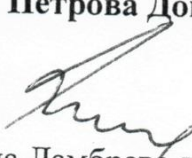
Авторефератът е подготвен грижливо и съдържа в достатъчен обем информацията в отделните раздели на докторската работа, онагледена с таблици и фигури.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въз основа на изтъкнатите достойнства на представеният за рецензиране дисертационен труд **“ Оптимизиране на терапия с аценокумарол и антикоагулантен контрол при деца и възрастни – дългосрочно проследяване”** считаме, че той отговаря напълно на всички изисквания на ЗРАСРБ и Правилника за неговото приложение. Препоръчвам на почитаемото научно жури да присъди научната и образователна степен “доктор” на **д-р Евелина Петрова Дончева**.

18.09.2017 г.

София


доц. д-р Лиляна Ламбрева, дм