

До Председателя на научното жури,
Определено със заповед Р/436-75 от 24. 01. 2019 г. на
Ректора на МУ – София

СТАНОВИЩЕ

От доц. Виолета Георгиева Димитрова, дм
Катедра по акушерство и гинекология, Медицински университет, Медицински
факултет – София

За дисертационен труд на
Д-р Констанца Красиминова Нейкова,
Редовен докторант

на тема
**„АНТИТРОМБОТИЧНА МЕДИКАЦИЯ ПРИ БРЕМЕННОСТИ С ВИСОК
РИСК ЗА СВЪРЗАНИ С ПЛАЦЕНТАТА УСЛОЖНЕНИЯ”**

Научен ръководител: доц. Виолета Димитрова, дм

За присъждане на образователната и научна степен „Доктор”
Област на - висше образование: 7 „Здравеопазване и спорт”,
Професионално направление: 7.1 „медицина”;
Научна специалнос: 03. 01. 45. „Акушерство и гинекология”;
Катедра – Акушерство и гинекология, Медицински факултет, Медицински
университет – София.

Рецензията е изготвена в съответствие със Закона за развитие на академичния
състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за неговото приложение на
МУ – София.

1. Кратки биографични данни за д-р Констанца Красиминова Нейкова.

Образование. Д-р Констанца Красиминова Нейкова е родена на 25. 07. 1985 г. в София. Завършва с отличие средно образование в Първа английска гимназия в София през 2004 г. През 2004/2005 г. е студентка по медицина в Медицински университет – гр. Лил, Франция. От 2006 до 2010 г. е студентка по медицина в МФ на Медицински университет – София. Специализацията си по акушерство и гинекология провежда първоначално в САГБАЛ „Шейново” (2011 – 2012 г.), а след зачисляването и като редовен докторант – в СБАЛАГ „Майчин дом” ЕАД, София (2013-2015 г.). Придобива специалност „Акушерство, гинекология и репродуктивна медицина” през 2018 г.

Данни относно докторантурата. Д-р Констанца Нейкова е зачислена като редовен докторант към Катедра по акушерство и гинекология на МФ – МУ, София, на 04. 01. 2013 г. с ректорска заповед РК-36-49. Окончателно, след решение на КС по акушерство и гинекология от 2017 г., темата на докторантурата е определена като **„Антитромботична медикация при бременности с висок риск за свързани с плацентата усложнения”**. Докторантурата е удължавана еднократно за период от 1 година (Заповед № РК 36-3109/27.02.15 г. на Ректора на МУ) и е прекъсвана еднократно по лични причини – също за период от 1 година (Заповед № РК 36-62/02.01.2017 г. на Ректора на МУ). Правата на докторантката са възстановени със Заповед № РК 36-2596/24.11.17 г. на Ректора на МУ.

Д-р Нейкова е положила успешно изпит «Кандидатски минимум по специалността Акушерство и гинекология», като е получила оценка много добър (5) - Протокол от 04.01.2016 г. Със Заповед №РК 36-185/06.02. 2018 г. на Ректора на МУ-София д-р Нейкова е отчислена с право на защита за срок от 1 година, считано от 06. 12. 2017 г. Преминала е успешно вътрешна защита на 29. 11. 2018 г.

2. Актуалност на темата на научния труд

Разработената от д-р Нейкова тема „Антитромботична медикация при бременности с висок риск за свързани с плацентата усложнения” е актуална поради редица причини.

- Честотата на свързаните/медиирани от плацентата усложнения (МПУ) – поотделно и сумарно, е висока. Сред МПУ се отнасят преекламписията (ПЕ), интраутеринна ретардация на плода (ИУРП), абрушио на плацентата (АП) и интраутеринната смърт на плода (ИУСП). МПУ зачестяват поради увеличаващата се възраст на бременните, все по-високият брой бременности след АРТ, увеличаващият се процент на жени с наднормено тегло и затлъстяване.
- Някои МПУ сами по себе си представляват сериозен *майчин морбидитет* или еволюират в такъв (напр. АП), а в част от случаите се асоциират и с *майчин морталитет*. МПУ са свързани и със значителен *перинатален морталитет*, *постнатален морбидитет*, а също – и с *трайни последици за бъдещото нервно-психическо и интелектуално развитие* на родените от тези бременности деца.
- По света отдавна се *поят опити за профилактика на МПУ с различни видове медикаменти* – най-вече антикоагуланти и антиагреганти. Те са прилагани в различни дози, самостоятелно или в комбинация, с начало на медикацията в различен гестационен срок. Изследван е ефектът най-вече на ниските дози аспирин (НДА) и нискомолекулните хепарини (НМХ), но също – и статини, мелатонин, на силденафил.
- *Резултатите от различните медикаментозни подходи са в значителна степен противоречиви* и едва данните от рандомизираните контролирани проучвания (РКП) от последните 1-2 години внасят значителна яснота по проблема.
- На този фон *в нашата страна през последните години се наблюдава изключително често прилагане на антитромботична медикация (АМ) при бременни*. В редица случаи това се прави *без достатъчно основание, вариациите в прилаганите медикаментозни „схеми“ са големи, а терапевтичният ефект е неясен*. Особено агресивно и немотивирано се налага приложението на НМХ, *като те се препоръчват и назначават включително от медико-биологични специалисти, които не са клиницисти (акушер-гинеколози)*.

В нашата страна има отделни публикации, отнасящи се до АМ при рискови бременности, но проблемът не е изследван системно и цялостно. Казаното по-горе определя интереса към темата и необходимостта от нейното разработване.

3. Характеристики на научния труд

Научният труд е представен, обсъден и одобрен за публична защита на Катедерен съвет на Катедра по акушерство и гинекология на МУ-София на 29. 11. 2018 г. Отпечатан е на 137 стандартни страници, разпределени в 7 части: 1) литературен обзор 32 стр.; 2) цел и задачи – 2 стр.; 3) материал и методи – 7 стр.; 4) резултати - анализ и обсъждане – 53 стр.; 5) изводи – 2 стр.; 6) приноси – 2 стр.; 7) библиография – 32 стр. Дисертацията е онагледена с 9 фигури и 15 таблици.

Литературният обзор се базира на 312 източника, 10 от които – на български език и 302 - на латиница. Цитираната литература съдържа широка палитра от публикации - от седемдесетте години на XX в., когато са започнати първите опити за профилактика на някои МПУ с НДА, от 90-те години, когато са проведени първите РКП по проблема (CLASP, 1994; BLASP, 1998), а също - и от последните 1-2 години, с обобщени резултати от най-новите РКП (ASPRE, 2017). Обзорът е обширен, без да е излишно подробен. Цитираните български автори са малко, което произтича от малкия брой публикации в нашата научна литература по проблема. Българските публикации са реферирани подробно в края на обзора.

Оценка на формулировката на целта и задачите. Целта на дисертационния труд е ясно и точно формулирана. Задачите, които следват от нея (общо 5), също са конкретни и точни.

Материал и методи. В раздела са описани дизайнът на проучването и на обособени части от него, използваните методи (анкетни, Доплерови, клинични) и статистическата обработка на резултатите.

- Анализът на *съществуващите у нас практики за приложение на АМ през бременността* е извършен на базата на анкетно проучване при 84 бременни.

- *Влиянието на различни видове АМ върху кръвотока в маточните артерии (МА)* при бременни с висок риск от развитие на МПУ е оценено чрез измервания на индекса на пулсативност (PI) във II и III триместър при 164 бременни с предшестващи МПУ, получаващи различна АМ – Доплерова изследвана група (ДИГ). Контролните групи са две: ДКГ-1 - 152 бременни със

същата анамнеза, но без терапия, и ДКГ-2 - 320 бременни с предишни неусложнени бременности.

- **Честота на повторно развитие на МПУ при пациентки, получаващи АМ** поради предшестваща бременност с такива усложнения, както и **изхода на бременността** при тях и **изхода за новороденото**, са оценени при 169 бременни със съответната анамнеза. Тази основна изследвана група (ОИГ) е сравнена с две контролни групи – едната от бременни със същата анамнеза, но без АМ (КГ-1; N=158), а другата – от мултипари с неутежнена анамнеза (КГ-2; N=320). Пациентките от ОИГ допълнително са подразделени на 3 подгрупи в зависимост от получаваната АМ – само НДА, само НМХ или комбинация от двете, което считам да е достойнство в методиката на изследването.

Резултати от проучването и обсъждането им. Резултатите са изложени така, че следват поставените задачи. Анализирани са адекватно, данните са представени в 15 таблици, а в част от случаите са онагледени и с фигури (9). Където е необходимо, е оценена статистическа значимост на различията. След всеки подраздел с резултати следва съответно обсъждане. Този начин на структуриране на дисертационния труд (а не обособяване на отделна част „обсъждане“ след всички резултати) е логически издържан с оглед на различните по характер задачи на изследването.

Интерес от практическа гледна точка представляват следните резултати:

- АМ при редица бременни се провежда без реални или при недобре прецизирани индикации, без съобразяване естеството на терапията с вида на наличните хемостазни дефекти (в случаите с вродени тромбофилии) и по начин, несъобразен с фармакотерапията на прилаганите препарати.

- налице е свръхупотреба на НМХ при бременни без индикации за такава терапия.

- АМ е свързана с подобрене на някои от Доплеровите показатели, характеризиращи кръвния ток в маточните артерии, без разлика от вида на прилаганите медикаменти.

- липсват значими разлики между изследваните и контролните групи по отношение на повторното развитие на МПУ като цяло.

- относителният дял на случаите с тежка ПЕ, обаче, спрямо общия брой случаи с ПЕ е значимо по-нисък в изследваните групи с различна АМ спрямо контролните.

- процентът на ПР е най-нисък в групата, приемала само НДА.

- липсва статистически значимо влияние на АМ върху изхода на бременността и изхода за новороденото. Единствената значима разлика се установява по отношение на *процента новородени с екстремно ниско тегло, който в групата, третирана едновременно с НДА и НМХ, е значимо по-висок* както от този в КГ-1, така и от този в групите, третирани само с НДА или само с НМХ. Това може да е случайно, ятрогенно (ненужно ранни родоразрешения) или да се дължи на неблагоприятно влияние на медикаментозната комбинация върху феталния растеж. *Този резултат би могъл да обоснове бъдещи изследвания.*

- В ИГ случаите с МПУ (по отделни видове и сумарно) и с абнормен кръвен ток в МА са значимо по-чести в сравнение с тези в КГ-2. Неблагоприятният изход на бременността и за новородените също е значимо по-чест в ИГ в сравнение с КГ-2. *От практическа гледна точка това означава, че, независимо от прилаганата АМ, пациентките с анамнеза за МПУ продължават да бъдат високо рискови за усложнения и неблагоприятен изход и при следващи бременности.*

- *липсват статистически значими разлики във всички изследвани показатели между подгрупите в основната ИГ, получаващи различни видове АМ - само НДА, само НМХ или комбинация от тях* (показатели, характеризиращи кръвотока в МА, честотата на повторно развитие на МПУ, изход на бременността и изхода за новороденото). *Този резултат е особено важен и е логично основание за извод №5.6, в който се препоръчва профилактиката при пациентки с анамнеза за предшестващи МПУ да се провежда само с НДА.* Правилен допълнителен аргумент е, че в сравнение с НМХ аспирирът е по-евтин, лесно приложим и има минимални странични ефекти. С оглед на най-новите литературни данни от РКП основателно препоръчваната дневна доза е 150 мг, а не изследваната и настоящото проучване доза от 100 мг аспирин/дневно.

Изводи. Като цяло следват смисъла на поставените задачи. Отделните изводи неизбежно съдържат и подточки поради множеството изследвани показатели. Към извод № 5.6 би могло да се добави, че независимо от прилаганата АМ, пациентките с анамнеза за МПУ остават с висок риск за усложнения на бременността, което изисква интензивното им проследяване и прецизиране на акушерското поведение.

Приноси. Те са разделени на научно-теоретически и научно приложни. Формулирани са точно и ясно и адекватно отразяват значението на разработката.

Библиография. Подредена е добре, като оформянето и е унифицирано.

Публикации във връзка с дисертационния труд. Посочени са общо 4 публикации (3 на български език и 1 – на английски) и 5 участия в конгреси (3 международни и 2 – национални). Публикация № 4 е в списание с импакт-фактор, все още не е излязла от печат, но е приложен съответен документ, че е приета на 27.11. 2018 г. По този начин дисертацията отговаря на критериите и изискванията на ЗРАСРБ и на Правилника на МУ-София за неговото приложение.

4. Заключение

Представеният за рецензиране научен труд отговаря на изискванията на ЗРАСРБ за завършена по съдържание и обем дисертация. Считам, че разработката на д-р Констанца Красиминова Нейкова на тема „Антитромботична медикация при бременности с висок риск за свързани с плацентата усложнения” е актуална, навременна и съдържа значима информация по проблема с полезни за клиничната практика изводи.

Във връзка с това, предлагам на д-р Констанца Красиминова Нейкова да бъде присъдена научната и образователна степен «доктор».

София, 25. 02. 2019 г.

Доц. Виолета Димитрова, дм
Научен ръководител

