

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Борис Илиев Богов, д.м.

Клиника по нефрология, УМБАЛ „Александровска” ЕАД

Катедра по вътрешни болести, МФ, МУ – София

Определен за член на Научно жури със заповед РД-232/09. 04. 2019 год. на Директора на НЦОЗА, на основание чл. 30, ал. 3 от ППЗРАСРБ и във връзка с чл. 30, ал. 2 от ППЗРАСРБ, чл. 4, ал. 3, т. 6 и чл. 19, ал. 1 от Правилника за устройството и дейността на НЦОЗА, чл. 69 от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в НЦОЗА и решение на НС на НЦОЗА, с протокол № 27/08. 04. 2019 г.

ОТНОСНО: дисертационния труд на тема: „Медико-социална значимост на фамилната хиперхолестеролемия в България”, с научен ръководител проф. Пламен Димитров, д.м. и доц. маг. фарм. Евгени Григоров д.м, за присъждане на образователна и научна степен „Доктор” по професионално направление 7.1. „Медицина” по научната специалност „Социална медицина и здравен мениджмънт”, на д-р Светослав Валентинов Ценов, докторант на самостоятелна подготовка към НЦОЗА, отчислен с право на защита със заповед № РД-234/09. 04. 2019 год.

I. Представяне на дисертанта.

Д-р Светослав Ценов е роден на 29. 12. 1981 год. През 2000 год. завършва средното си образование в гр. В. Търново – Гимназия по математика и природни науки. През 2006 год. Завършва Факултета по медицина към МУ – София, а през 2009 год. и Стопанска академия – Свищов, специалност „Икономика“. От 2007 год. Д-р Ценов се потапя в сферата на клиничните изпитвания и фармацевтичната индустрия, като първоначално започва работа в Компания за клинични изпитвания INC Research като търговски представител в Санофи-Авентис България. От 2010 до края на 2017 год. Работи във Фармацевтична компания Амджен-България израствайки в кариерата си от старши ръководител на отделението за лечение на „Кости, нефрология, диализа и кардиология“ през Маркетинг-директор за Централна и Източна Европа, Ръководител цени, достъп и политика до Медицински директор на компанията. От 2018 год. Е Изпълнителен директор на Фармацевтична компания Астелас – България и подразделенията в Румъния и Р Унгария.

Д-р Ценов е целеустремен, с изключително богат опит във фармацевтичната индустрия, с широки хоризонти, интереси и начин на мислене. Притежава убедителен стил на работа и

комуникация, убедителен в работата си с екип, притежава динамичен дух и лидерски умения. Владее писмено и говоримо английски език.

II. За дисертационния труд.

Сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) са сериозен здравен проблем не само в България, но и в другите европейските страни. Всяка година те са причина за над 1,8 милиона смъртни случая (20% от всички смъртни случаи) в Европа. В България, заболяванията на ССС (включително исхемична болест на сърцето и мозъчно-съдова болест) причиняват повече от 71 000 смъртни случая годишно (66% от всички смъртни случаи). Само за 2014 г. в у нас са отчетени 197 смъртни случая на ден, дължащи се на ССЗ.

Масщабни епидемиологични проучвания сочат, че основна причина за сърдечно-съдов риск е повишеният холестерол в липопротеините с ниска плътност (LDL-C). Установено е, че мутации в гена на пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9), които повишават или потискат активността на LDLR, повлияват общия сърдечно-съдов (CV) риск на индивида.

Фамилната хиперхолестеролемия (FH) е сериозно, наследствено заболяване, характеризиращо се с постоянно повишени нива на LDL-C от раждането. Засегнатите индивиди са със значително повишен риск от основни CV събития, като например миокарден инфаркт (МИ) или инсулт, като при тях често се установява клинично доказано сърдечно-съдово заболяване от ранна възраст. Липсата на ефективни или клинично подходящи възможности за лечение поставя пациентите с FH в най-висок риск от тежко CV събитие, поради експозицията през целия им живот на хронично високи нива на LDL-C.

Именно този значим здравен проблем, който се оказва проблем и за Европа и Света е в основата на дисертационния труд на д-р Ценов, конкретизирайки го като „медико-социална значимост на фамилната хиперхолестеролемия в България“.

В периода 2017-2018 година съвместно с Дружество на кардиолозите в България е положено началото на регистър на пациенти с фамилна хиперхолестеролемия в България – първи такъв по рода си за страната. Отчитайки актуални тенденции, свързани с определяне на сърдечно-съдовия риск, са събрани данни, с отношение към риска от възникване на сърдечно-съдов инцидент. Основна цел на създадената база данни е определяне на структурата на популацията със заболяването по отношение на отделните диагностични показатели, рискови фактори, съпътстващи заболявания, терапевтично поведение. Важно е и проследяване в динамика на заболяването, както и определяне на риска от развитие на сърдечно-съдово заболяване. Ключов момент в случая е дефиниране на връзката между основните рискови фактори, тежестта на заболяването и резултата за пациента.

Представеният дисертационен труд е в обем от 155 страници, съдържа 29 таблици и 52 фигури. Включва кратко изложение на дисертационния труд – 2 стр., литературен обзор - 72стр, в който логически следват: увод – 52 стр. , съвременен лечение на пациенти с хиперхолестеролемия – 10 стр., неудовлетворени потребности при пациенти с висок риск – 6 стр. и бъдещи насоки – 2 стр.

Целта, хипотезата и задачите са представени на 1 стр., материали и методи – 1 стр., а анализ на резултатите – 44 стр. Обсъждането им и направените изводи и препоръки са изложени на 6 стр. Приносите на дисертационния труд са представени в 2 стр., а библиографската справка съдържа 191 източника, като само един е от български автори. Цитираните автори само за последните 5 години са 38.2%, което говори за актуалност на проблема и компетентност на дисертанта относно най-новите постижения и дискусии относно фамилната хиперхолестеролемия.

Авторефератът е построен според изискванията, като в него са представени всички резултати и изводи от проведените изследвания.

Дисертационния труд е структуриран правилно и е написан на литературен български език.

1. Актуалност на темата и целесъобразност на поставените цели и задачи.

Литературният обзор по темата е представен на 72 страници и съдържа значителен брой подзаглавия. Започвайки с откриването на холестерола и цитирайки първият изследовател – Николай Аничков, направил връзката между хиперхолестеролемията и атеросклеротичните съдови плаки завършва със значимостта на дислипидемиите и фамилната хиперхолестеролемия по отношение на ССЗ и смъртност в България, като обобщава два много важни фактора, имащи значение както за успеха от провежданата терапия, така и за превенция на високорисковите групи пациенти. В своят обзор, д-р Ценов демонстрира задълбочени познания по проблема представяйки ролята на холестерола върху биофизичните свойства на мембраната, мембранната флуидност и нейната пропускливост. Коректно и по възможно най-достъпния за разбиране начин представя метаболизмът на холестерола, ролята му на прекурсор при синтеза на различни стероидни хормони, чернодробния ефлукс на холестерола и ролята на протеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9) като регулаторен компонент за регулиране на LDL-C холестерола. В литературния обзор дисертанта акцентира на хиперхолестеролемията като основен рисков фактор за ССЗ и представя нагледно причините за смъртност в Европа за 2012 година, както за мъже така и за жени. Тревожните са фактите, че делът на ССЗ в общата смъртност при жените е по-висок отколкото при мъжете – 52%, а само коронарната болест на сърцето предизвиква 22% смъртност. Само тези факти показват актуалността на темата и значимостта на проблема. Последователно д-р Ценов представя пациентите с най-висок риск за СС събитие, както и оценка на коронарния риск чрез системата SCORE и достига до извода, че не само пациентите с висок риск трябва да бъдат идентифицирани и лекувани, а и тези с умерен риск трябва да получават професионални напътствия относно промени в начина на живот, а и в някои случаи ще е необходима и лекарствена терапия. Специално внимание е отделено на пациентите с хиперхолестеролемия, тяхната честота в отделни райони на Европа, диагностицирането на FH, като представя и модел за национален скрининг, публикуван през 2015 год. Д-р Ценов посочва различните рискови групи за ССЗ, тежестта на ССЗ както и икономическата тежест, свързана с разходите в здравеопазването на различни страни – САЩ, Канада, Азия, Европа. Не малка част е отделена за съвременното лечение на пациенти с хиперлипидемия, където в частта ползи от понижаването на LDL-C са подкрепени от резултати

от много и различни клинични проучвания и метаанализи. Д-р Ценов посочва настоящите терапевтични алтернативи със статини, цитирайки отново едни от последните проучвания по този проблем, като предоставя и клинични ръководства с препоръки за лечение на хиперхолестеролемията, на Европейското дружество по кардиология и Европейското дружество по атеросклероза. Присъстват коректно рисковите категории на двете асоциации, както и какви да бъдат прицелните стойности на LDL-C в зависимост от нивото на СС риск, на Европейската асоциация за СС превенция и рехабилитация. Накрая в обзора, дисертантът представя и най-новите възможности за лечение и то с лекарствени продукти насочени към неудовлетворената медицинска потребност при пациенти с FH или такива с много висок риск от СС събитие, лечение с моноклонални антитела от клас IgG (еволокумаб и алирокумаб, инхибитори на протеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9 PCSK9). Потвърдителните данни за успех от лечението с Еволокумаб се съдържат в цитираните 7 клинични изпитвания, като три от тях са рандомизирани контролирани проучвания фаза 2 и текущо фаза 3. Анализите на данните за безопасност и поносимост с еволокумаб показват благоприятен профил на безопасност и поносимост. Заключение е, че еволокумаб е с постоянна ефективност, независимо от демографските характеристики на пациента, съпътстващите заболявания, основните терапии и изходните нива на LDL-C и със значително по-малко нежелани реакции в сравнение с алирокумаб.

Темата на дисертационния труд е актуална и значима както в научен, така и в социален аспект, а дисертантът по неуспорим начин доказва своята професионална осведоменост по проблема, дълбочината на знанията, което му позволява да направи и анализира резултатите от поставените задачи, за постигане на целта на дисертационния труд.

Целта на дисертационния труд „да се проучи и анализира определящата роля на тежките форми на дислипидемията върху сърдечно-съдовите заболявания и да се разкрият и систематизират основните проблеми и тенденции свързани с фамилната хиперхолестеролемия, както и да се дефинират научно-практически подходи, с цел подобряване на диагностиката, профилактиката, лечението и проследяването на високо рискови пациенти“ е конкретна и ясна, а осъществяването и предполага клинична, икономическа и социална значимост за България. За постигането на целта, дисертантът си е поставил за разрешаване 5 конкретни **задачи**, включващи анализ на наличната научна информация, анализ на икономическите аспекти в България и намирането на подходящия показател, сочещ резултата от проведеното лечение. Изработването на концепция за създаване на регистър на пациентите с FH би довело до създаване на практически подход за лечение на тежките форми и възможност за адаптиране на световно признати препоръки за алгоритъм на диагностика и лечение на пациентите с FH.

За решаването на поставените задачи д-р Ценов е използвал база данни на пациенти с диагностицирана FH, съгласно критерии за оценка по Dutch Lipid Clinical Network Criteria, в 4 областни града на Р България. В базата данни за наблюдавания период попадат 143 пациенти, с диагностицирана FH, от 4 областни града, като пациентите от София са от 3 клинични центъра. Използваните методи за оценка са общи и специфични, съдържащи различни анализи с

графично и таблично представяне на резултатите. Направената фармакоикономическа оценка на стойностната ефективност е чрез използването на ЕТРУ (Effectively treated patient years), което по същество е пациенто-години с ефективно лечение. Представените методи за анализ са съвременни и свързани с препоръките за най-добри практики от европейски (ESC/EAS) и американски (ACC/AHA) гайдлайни за дислипидемия и ССЗ.

Статистическият анализ е изработен със статистически пакет STATISTICA, като са използвани различни видове анализи: дескриптивен, вариационен, Т-тест на Стюдънт, уравнение за риск на Framingham и др.

Резултатите от проучването са представени в 42 стр. и дават основания за изработването на критерии за ефективност приложими за България, както и дават представа за клиничната и икономическа стойност на понижаването на LDL-С и честотата на ССЗ. Представените графики са нагледни и сравними във връзка с изходните характеристики на пациентите от регистъра, разпределението по пол, разпределението по показатели от липидния статус и сравними с или без МИ, периферна артериална болест, тютюнопушене и АХ, ССЗ и др. Показателни са графиките по отношение различните терапевтични режими и дозови режими, които са съпоставими с нивото на LDL-С холестерола и присъствието на значимо СС събитие.

Изложението в частта „Дискусия“ на д-р Ценов съдържа важна икономическа оценка в българския контекст, която показва че при пациенти с НeFH употребата на еволокумаб, добавен към стандартна терапия, в сравнение със само стандартна терапия, води до увеличаване на разходите с близо 13 000 лв. за ЕТРУ (Effectively treated patient years). Анализирайки този факт, д-р Ценов подсказва, че хората от които зависи даването или гласуването на допълнителни бюджетни средства, необходими за заплащане на всяка нова технология, обичайно са изправени пред константата за фиксиран бюджет и преминаването на тези „допълнителни бюджетни средства“ в алтернативни инвестиции в здравеопазването става факт. Затова и над 2/3 от българското население смята цялостното качество на здравеопазването в държавата си за лошо.

В **заключение** д-р Ценов посочва, че ССЗ представляват най-честата причина за смъртност в България и най-важният модифицируем рисков фактор за ССЗ е LDL-С. Пациентите с повишени нива на LDL-С имат 20 пъти по-висок риск от развитие на ССЗ. Ранната диагностика и проследяване на пациентите с FH е важен факт ограничаващ броя на пациентите със ССЗ. Сериозният медицински, икономически и социален аспект при пациенти с FH се отчита на световно и европейско ниво, като СЗО и ЕП поставят заболяването като сериозен приоритет в здравните политики на държавите.

Логически направените изводи са пет и отговарят на поставените задачи, като са формулирани ясно и конкретно. Исклучително важен факт е изработването на цялостна концепция за създаване на регистър за България, както и изработването на критерии за проследяване на заболяването. Оценката на FH в контекста на медицински, социален и икономически аспект, доказва значимостта на заболяването по отношение на сърдечно-съдовия риск и смъртност. От особена полза е използването на Dutch Lipid Clinic Network Criteria в диагностичен план,

каскадният скрининг за ранно идентифициране в предклиничен стадий и използването на регистри с цел определяне на основните рискови фактори. Предложен е и практически подход за овладяване на тежките наследствени форми на дислипидемииите.

Приносите в Дисертационния труд на д-р Ценов носят своя оригинален, медицински и социален аспект, с научно-теоретичен и научно-приложен характер. Разработената тема е първата за страната, касаеща FH, превенция и лечение на заболяването. Юза първи път са оценени наличните терапевтични алтернативи за терапия на дислипидемииите от гледна точка на непосредствените медицински нужди. Извършен е и задълбочен анализ на рисковите категории пациенти, статистически е доказана необходимостта проблемът с FH в България да получи по-голямо внимание от обществото, здравните власти и медицинските специалисти, поради определящата му роля във формиране на ССЗ и смъртност.

Във връзка с дисертационния труд д-р Ценов има 4 реални публикации, като едната е в чуждестранно издание. В трите от тях той е първи автор. Д-р Ценов е участвал и в 3 научни форуми с научни съобщения и доклади.

В заключение мога убедено да заявя, че представеният дисертационен труд напълно отговаря по качествени и количествени критерии на изискванията на ЗРАСРБ и на чл. 69 от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в НЦОЗА, за присъждане на научната и образователна степен „Доктор” в област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт”, по професионално направление 7.1. „Медицина” и научната специалност „Социална медицина и здравен мениджмънт” и препоръчвам на уважаемото Научно жури да присъди на д-р Светослав Ценов научната и образователна степен „Доктор”.

ИЗГОТВИЛ:

07.05.2019 г.


/Проф. Д-р Б. Богов д.м./