

СТАНОВИЩЕ

на доц. д-р Десислава Иванова Ванкова, д.м.
за дисертационния труд на д-р Светослав Валентинов Ценов
на тема „Медико-социална значимост
на фамилната хиперхолестеролемия в България“

Със заповед № РД-232/09.04.2019г. на Директора на НЦОЗА съм определена за член на Научното жури за защита с представяне на становище по дисертационния труд на д-р Светослав Валентинов Ценов, докторант на самостоятелна подготовка към НЦОЗА, София, професионално направление: 7.1.- Медицина, Научна специалност „Социална медицина и здравен мениджмънт“.

Становището е изготвено след анализ на представената документация от кандидата в съответствие с изискванията и критериите на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и на Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в НЦОЗА.

Данни за докторанта

Д-р Светослав Валентинов Ценов е завършил Гимназията по математика и природни науки, профил: биология, химия, английски език в родния си град Велико Търново през 2000 година. Завършва медицина в Медицински Университет – София през 2006г., а след това в периода 2008-2009 година завършва икономика в Стопанска академия – Свищов. Д-р Ценов е с богат професионален опит в мултинационални компании от фармацевтичната индустрия. Веднага след завършване на медицинското си образование Д-р Ценов започва работа последователно като специалист по клинични изследвания ниво II (INC Research); медицински представител, мениджър продукти и продажби „Онкология и ревматология“ (Санофи-Авентис България ЕООД- 2007-2009г.); старши ръководител на отделението за лечение „Кости, нефрология, диализа и кардиология“ - 2010-2014г., маркетинг директор на Bone франчайз за Централна и Източна Европа- 2013-2014г., ръководител цени, достъп и политика- 2014-2017г., медицински директор - май 2017 г. - дек. 2017 г. (Амджен България). От януари 2018 Д-р Ценов е Изпълнителен директор в Астелас България. Той е изкачил класическата кариерна стълбица, от най-ниското стъпало до най-високото, до позиции с най-големите отговорности, което пък е убедително доказателство за личностни характеристики като целеустременост, последователност, отговорност и отдаденост на работата. Тези качества са важни и за изследователската работа, свързана със защитата на докторска дисертация. Д-р Ценов е приложил структуриран и задълбочен подход в изследователския си труд, който е отражение и естествено продължение на цялостното му професионално и персонално развитие.

Актуалност на темата на дисертационния труд

Темата на дисертацията е модерна, интересна, актуална и показва отличната осведоменост на докторанта относно медико-социалната значимост на фамилната хиперхолестеролемия (FH) в световен мащаб и в България.

Представителни епидемиологични проучвания показват, че повишеният холестерол в липопротеините с ниска плътност (LDL-C) е основна причина за сърдечно-съдов риск. Според доклада на Европейската комисия от 2018г., сърдечно-съдовите заболявания са водеща причина за смъртност в България, която е три пъти по-висока у нас от средната за Европа. Данните за смъртността представя информация само за върха на айсберга, защото показват само най-тежките сърдечно-съдови инциденти довели до смърт.

Световната здравна организация (СЗО) изтъква, че единственият валиден източник на информация, свързана с конкретен здравен проблем са регистрите. В България липсват

регистри на заболяванията водещи до повишен сърдечно-съдов риск вкл. и на хора с FH- сериозно, наследствено заболяване, характеризиращо се с постоянно повишени нива на LDL-C от раждането. FH е най-честото генетично заболявания, което все още остава недиагностицирано. Засегнатите индивиди са сред хората с най-висок риск от сърдечно-съдови инциденти, а липсата на ефективни или клинично подходящи възможности за лечение поставя пациентите с FH в най-висок риск от тежко сърдечно-съдово събитие, поради експозицията през целия им живот на хронично високи нива на LDL-C. От друга страна, роднините с генетична диагноза, може да нямат манифестирано заболяване. Следователно, възможността за ранна профилактика е ключова при FH. Поради наследствения характер на заболяването, основна цел би трябвало да е намаляване на модифицируемите рискови фактори от една страна и от друга страна – ранна диагностика. Липсата на научни изследвания в тази насока у нас засилват актуалността на дисертационния труд и неговата значимост за практиката.

Характеристики на дисертационния труд

Дисертационният труд съдържа 155 страници, включващи 29 таблици и 52 фигури. Библиографията се състои от 191 литературни източника, на кирилица и на латиница. Във връзка с дисертационния труд са публикувани 4 статии, от които в три докторантът първи автор.

Дисертационният труд е структуриран в четиринадесет глави. В първите пет глави е направен литературния обзор обхващащ история на заболяването и свързаните с това фармакологични и медико-социални аспекти. Като цяло е извършен изчерпателен обзор и анализ на наличната научна информация в световен мащаб по отношение на глобалната тежест на сърдечно-съдовите заболявания, която е значимо обществено-здравно предизвикателство. Подчертава се тежестта на рисковите фактори като наднормено тегло, обездвижване, нездравословно хранене, тютюнопушене, дислипидемии и др. Обобщена е информация, свързана с съвременното лечение на пациенти с хиперлипидемии и със неудовлетворените медицински потребности при пациенти с висок риск. Събрани са данни и е направен анализ за икономическите аспекти при лечение на FH в България в посока намиране на подходящ показател, измерващ резултата от лечението в реални условия.

Целта и петте задачи на проучването са ясно формулирани. Целта на настоящия дисертационен труд е да се проучи и анализира определящата роля на тежките форми на дислипидемии 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 рисковите пациенти. Движещата научна хипотеза е формулирана в две направления: 1) Тежките форми на дислипидемии и хиперхолестеролемии, в частност FH са определящ фактор за развитието на сърдечно-съдовите заболявания в Европа и България. 2) Ранното диагностициране, профилактика, лечение и проследяване на тези състояния, биха имали съществено значение за подобряване на прогнозата при високорисковата популация – клинична, икономическа и социална.

Методологията на проучването е добре обоснована. Място на провеждане на проучването, свързано със създаването на регистъра, са лечебни заведения в четири областни града в България (Варна, Пловдив, Плевен и София). Периодът на провеждане на проучването е от месец Януари 2017 г. до месец Юни 2018 г. Използвани са базите от данни за пациенти, диагностицирани с FH, съгласно критерии за оценка по Dutch Lipid Clinical Network Criteria. Приложената методология съчетава предимствата на класическите количествени методи с възможностите на фармакоикономическия анализ-оценка на стойностна ефективност чрез използване на иновативния критерий за

ефективност, който се основава на качеството на здравните грижи: пациенто-години с ефективно лечение (ETPY/ Effectively treated patient years). **Статистическите методи** са правилно подбрани и приложени. Използван е широк спектър от статистически методи и показатели.

Резултатите са представени и задълбочено обсъдени в 10 и 11 глави. Анализът е ясно структуриран за всяка от двете направления на изследването: 1) резултати от регистъра на пациентите с FH в България и 2) резултати от проучването на клиничната и икономическа стойност от понижаването на LDC-C.

1) В периода 2017-2018г. съвместно с Дружество на кардиолозите в България е положено началото на първия болничен регистър на пациенти с фамилна хиперхолестеролемия в България. Размерът на пациентската популация е общо 143^{ма} пациенти от четирите областни града. Пациентите са оценявани използвайки на Dutch Lipid Clinical Network Criteria. Събрани са и данни, с отношение към риска от възникване на сърдечно-съдов инцидент. Основните наблюдавани параметри са следните: възраст, пол, височина, тегло, BMI, анамнеза за хиперхолестеролемия, клинични критерии на Dutch Lipid Network. Събрани са данни и относно рисковите фактори за развитие на сърдечно-съдово заболяване – диабет, миокарден инфаркт инсулт, периферна съдова болест, тютюнопушене. Регистърът разполага и с индивидуалните лабораторни показатели – общ холестерол, LDL, HDL, триглицериди. Проследено е съпътстващото антилипемично лечение (вид и продължителност), както и прицелната стойност на LDL и постигането и във времето. Основна цел на създадената база данни на пациенти с FH в България е определяне на структурата на популацията със заболяването по отношение на отделните диагностични показатели, рискови фактори, съпътстващи заболявания, терапевтично поведение. Ключов момент е дефиниране на връзката между основните рискови фактори, тежестта на заболяването и резултата за пациента, което е направено с подходящи статистически методи.

2) Резултати от проучването на клиничната и икономическа стойност от понижаването на LDL-C: За целта на проучването е оценена ефективността на конкретни терапевтични подходи чрез адаптиран вече публикуван кохортен модел на Марков за преходи на състоянията, чиято приложимост е доказана в процеса на оценка на здравните технологии. Взета е предвид гледната точка на потребителите в България и продължителността на лечението през целия живот. Подобен анализ е важна част от цялостния процес на оценката на всяка здравна технология.

Изводите и препоръките са формулирани в 12^{та} глава и обобщават резултатите в клиничен, медико-социален и здравно-икономически контекст.

Приноси на дисертационния труд

Приноси с научно-теоретичен характер: Проучването има подчертан иновативен характер по своята постановка и обхват. Изчерпателно и в дълбочина е дефиниран проблема с дислипидемията по отношение на риска от развитие на сърдечно-съдови заболявания. Извършен е обширен анализ на рисковите категории пациенти в съответствие с европейските и американските стандартни гайдлайни. За първи път са оценени наличните алтернативи за терапия на дислипидемията от гледна точка на непосредствените медицински нужди.

Приноси с научно-приложен характер: Проведеното проучване показва на практика как може да бъде създаден болничен регистър. Представена е целта, съдържанието и значението на първия национален регистър на пациенти с FH.

Изработена е цялостна концепция за създаване на регистър на пациенти с фамилна хиперхолестеролемия в България, както и критерии за проследяване на заболяването. Става ясно, че FH е лесна и достъпна клинична диагноза чрез Критериите на Dutch Lipid Clinic Network. Извършено е адаптиране и проучване на възможностите за

въвеждане на световно признати препоръки за алгоритъм на диагностика и лечение при FH. Създаден е практически подход за овладяване на тежките и наследствени форми на дислипидемии и на проследяване на пациентите. Статистически е доказана необходимостта проблемът с FH в България да получи по-голямо внимание от обществото, здравните власти и медицински специалисти, поради определящата му роля във формиране на сърдечно-съдовата болестност и смъртност. Проучени и оценени са потенциалните пациентски популации с максимален ефект при приложение на PCSK9 инхибитори и са очертани новите терапевтични възможности като клинични и икономически ползи.

Заключение

Представеният дисертационен труд се отличава с изключителна актуалност, оригиналност и методическа иновативност. Изведените теоретични и приложни приноси заслужено биха намерили място в бъдещи изследвания в областта на общественото здравеопазване. Препоръките към дисертанта са главно в посока устойчивост на болничния регистър на FH. В дисертацията се отчита факта, че е необходим контрол на модифицируемите рискови фактори и определяне на това как динамиката им променя сърдечно-съдовия риск за пациента. Осъзната е необходимостта от продължително проследяване на пациентите, увеличаване на броя на пациентите в базата данни, както и разширяване на обхвата на проследяваните рискови фактори. Възможна следваща стъпка е създаване на популационен регистър, свързан с хиперлипидемии и в частност с FH.

Дисертационният труд на тема „Медико-социална значимост на фамилната хиперхолестеролемия в България“ напълно отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), на Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и на Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в НЦОЗА. Трудът покрива и единните минимални изисквания за придобиване на образователната и научна степен „доктор“, поради което давам своето **положително становище** и предлагам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват положително за присъждане на образователна и научна степен „доктор“ на д-р СВЕТОСЛАВ ВАЛЕНТИНОВ ЦЕНОВ в професионално направление: 7.1.- Медицина, Научна специалност „Социална медицина и здравен мениджмънт“.

гр. Варна
16 май 2019 г.

Изготвил становището:



Доц. д-р Д. Ванкова, дм