

РЕЦЕНЗИЯ

Върху дисертационния труд на д-р Златина Иванова Иванова, асистент към Катедрата по Кардиология, Пулмология и Ендокринология при Медицински Университет – Плевен на тема „Проследяване на пациенти с бронхиална астма. Фармакоикономически анализ” за получаване на научната и образователна степен „Доктор”

Рецензент: Доц. д-р Владимир Асенов Ходжев, дм – доцент към Секция Пневмология и фтизиатрия, I^{ва} Катедра по вътрешни болести, Медицинския Университет – Пловдив

I. Техническо описание на дисертационния труд

Дисертацията на д-р Златина Иванова е написана на 160 страници. Структурното разпределение включва: въведение – 2 стр.; Литературен обзор, представен под общото заглавие „Обобщение и анализ на литературните данни” – 47 стр.; Цел и задачи – 2 стр.; Материал и методи – 5 стр.; Собствени проучвания – общо 47 стр., Обсъждане – 12 стр.; Изводи – 2 стр.; Приноси – 1 стр.; Литература – 24 стр; Приложения към дисертацията – 14 стр. Съотношението Обзорна част/Собствени резултати е 1 : 1 . Оптималното съотношение е 1 : 3.

Дисертацията съдържа 60 фигури и 8 таблици. Онагледяването е много добро.

Към дисертацията са представени под формата на приложения: анкетна карта, въпросник за оценка контрола на астмата (ACQ), информационен лист за пациента, формуляр за информирано съгласие.

II. Значимост и актуалност на разработвания проблем

Значимостта на проучвания от дисертанта проблем се определя от следните няколко фактора:

- Глобалната болестност от астма се оценява на 300 милиона, а до 2025 г. допълнително ще заболяят още 100 милиона души;
- Бронхиалната астма (БА) води до загуба на 13,8 млн DALYs (Disability Adjusted Life Years), а смъртността при това заболяване достига до 346 хил. смъртни случаи годишно в света;
- БА води до използване на значителни здравни и финансови ресурси.

Актуалността произтича от липсата на комплексни представителни мащабни фармако-икономически проучвания върху БА в България.

III. Разбор-преценка на дисертационния труд

Литературният обзор заема $\approx 29\%$ от дисертационния труд. Съставен е от 13 глави, в които обстойно и с вещина са разгледани съвременните данни за БА. Разгледани са въпроси свързани с определение на БА; заболеваемост, болестност и смъртност; етиология и патогенеза, астма фенотипове, АСО (asthma-COPD overlap); бронхиална астма и коморбидитет; условия на живот; наследственост; бронхиална астма, условия на труд и трудоспособност; оценка на степента на контрол на БА; лечение на бронхиалната астма; фармакоикономика, видове разходи, фармакоикономически анализи; цена на лечението на БА, фармакоикономика на бронхиалната астма. Всяка глава представя на читателя съвременните данни. В обзора накратко са разгледани почти всички основни публикации, касаещи посочените по-горе проблеми. Някои пасажки биха могли да бъдат съкратени. Обзорът завършва със заключение, т.е. обзорът е осмислен и са изведени основните предпоставки за поставената цел.

Целта и задачите на дисертацията (7 на брой) са ясни и конкретно представени – да се проследят пациенти с БА за тригодишен период по основни социално-демографски, функционални и клинични показатели и да се изготви анализ на разходите свързани с лечението на пациентите (амбулаторно и болнично).

2. Материал, методики и дизайн на проучването. Проученият материал е голям. Той включва общо 354 пациенти (амбулаторни и хоспитализирани) с бронхиална астма. Набирането и последващото наблюдение на пациентите е осъществено в Клиника по Пневмология и фтизиатрия към Университетска болница Плевен, а също така и в ГПСМП „Астма център“ Плевен. Следователно е представена почти цялата палитра от пациенти с БА. Проследяването на пациентите е описателно, проспективно и обхваща три годишен период март 2014 - март 2017 г. Предмет на разработката са параметри и показатели на пациентите с БА в социално-демографски (пол, възраст, трудова заетост, образователна степен и др.), клинични аспекти (тежест на астмата, брой хоспитализации и амбулаторни прегледи, терапия, контрол на астмата), спирометрични показатели (функционални белодробни обеми) както и фармако-икономически показатели.

В проучването са използвани разнообразни по характер и специфика методики:

- Анкетен метод
- Тестове за самооценка контрола на астмата – ACQ7 (Asthma control questionnaire) и АСТ (Asthma Control Test)
- Работа с електронни бази данни – Гама Код мастер и BonArt
- Клинични, лабораторни, образни и функционални методи и изследвания
- Икономически и фармакоикономически анализи
- Статистически методи

Необходимо е по-детайлно да се опише обективния метод за оценка на инхалаторната техника.

3. Собствените резултати са представени в 7 глави. Те заемат ≈ 29% от обема на дисертацията. В тях са анализирани подробно получените данни на дисертанта относно:

а) Социално-демографски показатели на пациентите с БА. В проследяваната кохорта преобладава женският пол - 73.1%. За проследените пациенти е изчислена средна възраст за цялата група е 58 години (медианна стойност), която варира от 18 до 87 години.

Разпределението по възраст е изтеглено надясно към по-възрастните пациенти. Повечето болни (72.8%) живеят предимно в градове, което отразява тенденцията за цялата страна за изместване на населението от селата към градовете. Сред проследените пациенти преобладават тези, които са със средно образование - 64.4%, което е малко над средното за областта. Според трудовата заетост болните са: учащи - 5.7%, работещи - 35%, в пенсионна възраст - 37.4%, пенсионери по болест - 14.67% и безработни - 6.9%. Коефициентът на заетост е 52.46%. Според приетите норми за ИТМ пациентите с тегло под нормата са 1.8%, с нормално тегло са 30.2%, с тегло над нормата са 35.6% и 32.4% са със затлъстяване. Установява се, че процентното разпределение на пациентите с добър контрол на астмата е сходно в четирите групи, без сигнификантно значима разлика. Наблюдава се, че пациентите с ИТМ ≥ 30 сигнификантно по-често се хоспитализират поради белодробна симптоматика. Пациентите със затлъстяване (ИТМ ≥ 30) сигнификантно по-често консумират консервирани зеленчуци. Подобни зависимости не се откриват за останалите групи хранителни групи - месо, хляб (бял и пълнозърнест), сладкиши и високовъгледехидратна храна. От анкетираните пациенти 36.23% са посочили, че имат роднини с БА, 7.16% с ХОББ; 2,7% с алергичен ринит; 0.6% с атопичен дерматит. Непушачите са 57%, бивши пушачи са 28% и настоящи пушачи са 15% от пациентите. Липса на професионална вредност са посочили 51.5% от пациентите, 37% са изложени на един фактор, на два фактора са 10% и на три фактора са много малък брой пациенти - 1.5%. Сред най-често посочените професионални вредности са текстилен прах в шивашки цех (12.6% от пациентите). Втори фактор по честота е работа в запрашена среда (без да е уточнен произхода на запрашаването) при 9,9% от пациентите.

б) резултати от функционалното изследване на дишането: В края на три годишния период на проследяване за цялата група е изчислен ФЕО1% със стойност 82%. При сравняване на началните и крайните стойности на ФЕО1% на групата, като цяло не се установява сигнификантен спад по отношение на ФЕО1% ($p = 0.3113$). Намира се, че непушачите имат значително по-висок ФЕО1% в началото (Me=87%) и в края на проследяването (Me=85%) сравнено с ФЕО1% на пушачите в началото

(Me=78%) и в края на проследяването (Me=78%). В настоящото проучване се установява, че пациентите с фиксирана обструкция имат сигнификантно значими по-ниски средни стойности на ФЕО1% за целия период на проследяване, сравнено с пациентите с БА и обратимост след БДТ. Резултатите от функционалните показатели са представени в проценти. Редно е да бъдат представени и в L.

в) оценка по клинични показатели: Проследените пациенти са стадираны по тежест на астмата съгласно критериите посочени в GINA 2017 г. и са разпределени в три групи- лека, средно тежка и тежка форма на астмата. Процентът на болните с тежка астма варира през годините между 12.28% и 15.56%. Най-често срещани коморбидни състояния са заболяванията от страна на сърдечно-съдовата система - 59.58%, следвани от алергичните заболявания, наблюдавани при 50.90% от пациентите, като 24,85% от тях страдат от алергичен ринит. Между 91,6% и 98,8% от пациентите не са посещавали Спешно отделение, а 57,8% от болните нямат нито една хоспитализация за проследявания период. В началото при включване в проучването с лош контрол на астмата са 11.38% пациенти, с частично контролирана астма са 32.34% и 42.22% пациенти са с добре контролирана астма. По време на проследяването се установи, че пациентите с БА са нестабилни по отношение контрола на астмата си, често преминават между отделните групи- неконтролирана, частично контролирана и добре контролирана. Установява се, че само 37 (3.29% от всички проследявани) пациенти остават стабилни, с добър контрол на астмата за целия период на проследяване, като за сравнение в началото 141 (42.22%) пациенти определят астмата си като добре контролирана. Намира се, че пациентите с по-тежка степен на астмата, по-чести хоспитализации и тютюнопушене (бивши и настоящи пушачи) са с по-лош контрол на БА. Описана е сигнификантна корелационна връзка между двата теста за оценка на астмата- АСТ и АСQ7. Пациентите посещават своя пулмолог средно два пъти годишно, при регламентирани и заплащани от НЗОК 3 прегледа годишно. По-висок процент от пациентите с добре контролирана астма (49.41%) живеят в селски райони, сравнено с тези, които живеят в градски условия (37.33%), като разликата е статистически значима.

г) клинична характеристика на пациентите с фиксирана обструкция след бронхо-дилататорен тест: 35.1% от изследваните пациенти са с фиксирана обструкция. Сред пациентите с фиксирана обструкция преобладават тези в по-напреднала възраст, като наблюдаваната разлика е сигнификантна. Освен по възраст, пациентите с фиксирана обструкция се отличават и със следните характеристики: сред тях сигнификантно преобладават пациенти с тежка степен на БА за целия период на проследяване; значително по-често са посочили в анкетните карти, че имат придружаващи заболявания на горни и долни дихателни пътища ($p=0.0367$); по-често докладват за бронхиектазии, като съпътващо състояние ($p=0.0069$); имат сигнификантно повече години експозиция на тютюнев дим ($p=0.0100$); в началото на проследяването сред пациентите от тази група сигнификантно по-рядко се откриват пациенти с добър контрол на астмата в тази група ACQ7 ($p=0.0436$). Тази тенденция се запазва за целия период на наблюдение.

д) терапия при пациентите с БА в амбулаторни и болнични условия. Фармакоикономически анализ. Установява се, че най-често използваната комбинация от инхалаторни медикаменти е SABA+ICS/LABA, с или без добавен LTA. Следваща по честота на употреба е монотерапия с ICS и SABA при нужда. Годишно, общите разходи за инхалаторна терапия при пациентите с БА възлизат между 216,058.29 лв. (през 2016 г.) и 261,274.48 лв (през 2015 г.). Най-много средства са изразходени за инхалаторни медикаменти, които се употребяват най-често. Най-голям дял заемат ICS/LABA, като разходите за медикаменти от тази група варират от 18.5% до 22.5% от общите разходи за инхалаторна терапия. Средната годишна цена на лечение на пациент с медикамент от тази група (изразено като медианна стойност) е между 880.08 лв. за 2014 г. и 806.28 лв. за 2015 г. От анализа на амбулаторната терапия, се установява че при малък процент от проследените пациенти (5.4%) е предприета стъка надолу с цел редуциране на инхалаторната терапия. Установява се, че при пациент с БА и насложена инфекция средната цена антибиотично лечение в болнични условия е около 3 пъти по-висока сравнено с цената за амбулаторно антибиотично лечение. Тази разлика е сигнификантно значима ($p<0.05$) и се запазва през целия период на проследяване. При пациентите с БА се

анализира цената за болнично лечение, която включва разходи за леглоден (ЛД), за медицински услуги (МУ) и медицински консумативи (МК). Разходите за ЛД включват битови разходи (ток, вода, отопление), храна, постелно бельо по време на престоя, заплатите на медицинския персонал. МУ включват разходите за лабораторни и функционални изследвания, а към МК спадат разходите за лекарства. Най-високи годишни общи болнични разходи са отчетени 2014 г. – 52,391.64 лв., като най-голям дял от болничните разходите се дължи на леглодните (ЛД), които варират от 565,80 лв. до 742,83 лв. за една хоспитализация. Анализирани са и разходите генерирани за лечение на пациентите с тежка астма. Установява се, че за целия период на проследяване цената на амбулаторното лечение на тези пациенти е сигнификантно по-висока (около 200 до 500 лв. месечно), сравнено с това, на пациентите с лека и умерено тежка астма. От проведеният анализ на индиректните разходи се намира, че при пациентите в работоспособна възраст за периода на проследяване са отчетени 1586 дни в отпуск поради болест. Това възлиза на 41,771.59 лв. преки загуби за работодателите (поради отсъствие на работника и намалената производителност) и 8,354.32 лв. загуби за пациентите (поради изплащане само на част от пълното месечно възнаграждение).

е) оценка на инхалаторната техника на пациентите с обективен метод: 95.45% от пациентите считат, че употребяват правилно инхалатора си. Установява се, че 80% от изследваните нямат правилна инхалаторна техника. Анализирани са най-често допусканите грешки, които се допускат от пациентите по време на инхалиране. При почти половината от изследваните пациентите с устройства тип MDI се наблюдава лоша координация между вдишване и впръскване на инхалатора и недостатъчна продължителност на инхалацията. Около 1/3 от пациентите допускат по две грешки при инхалиране с MDI. Най-често регистрираната грешка при пациенти с устройство тип DPI е недостатъчен инспираторен поток по време на инхалацията, като тя се допуска от половината от изследваните.

Обобщени са и характеристиките на пациентите с неправилна инхалаторна техника. Това са предимно пациенти в малко по-напреднала възраст, обикновено пенсионирани поради навършена пенсионна възраст или трудоустрояване, с по-ниска образователна степен, местоживеещи в

селски региони, с по-редки посещения при пулмолог и с по-лош контрол на БА. От данните в настоящата разработка, се изчислява, че след обучение на правилна инхалаторна техника при пациентите с БА директните болнични разходи са намалели със средно 165.6 лв. на пациент/годишно. Отчита се и сигнификантно намаляване броя на хоспитализациите на пациент годишно.

4) Обсъждането заема 7,5% от дисертационния труд. Структурата на дискусиата следва точно реда на представяне на резултатите. В същото време искам да подчертая, че многобройните данни биха могли да бъдат анализирани по-систематизирано и по-разширено. За малка част от резултатите липсва анализ в обсъждането.

Изводите са 7 на брой. Изводите напълно точно и обобщено отразяват получените данни.

Книгописът на дисертационния труд съдържа 269 заглавия. От тях 49 са на кирилица и 220 на латиница. До 2012 година включително са цитирани 121 автори ($\approx 45\%$), а след нея 148 ($\approx 55\%$). Всички цитирани автори имат непосредствено отношение към проучвания проблем. Те са цитирани коректно там където трябва, съобразно задачите на дисертацията.

Обобщено разборът на дисертацията показва, че тя е мащабен, многогодишен труд на ерудиран пулмолог, който притежава способност умело да реализира идеите си и отлично да свързва собствените си резултати с многото и разнообразни и често противоположни данни в литературата.

IV. Научна стойност на дисертацията.

Дисертационният труд представлява лонгитудинално проследяване на пациенти с бронхиална астма по основни социално-демографски, функционални и клинични показатели с оценка на инхалаторна техника и фармако-икономически анализ.

Приноси с оригинален характер

1. Установена е честотата на пациентите с фиксирана обструкция след БДТ в кохорта от област Плевен.
2. Определена е честотата на пациентите с неправилна инхалаторна техника в проследената кохорта и са изведени техни отличителни характеристики.
3. Изготвен е фармако-икономически анализ цена-полза по отношение броя хоспитализации и разходите за болнично лечение при пациенти, преминали обучение за правилна инхалаторна техника.
4. Изчислени са актуални директни и индиректни разходи за лечение в амбулаторни и болнични условия на пациенти с бронхиална астма в Плевен.
5. Установява се, че пациентите с БА са нестабилни по отношение контрола на астмата си, често преминават между отделните групи - неконтролирана, частично контролирана и добре контролирана. Само малка част от болните ($\approx 3\%$ от всички проследявани) остават стабилни, с добър контрол на астмата за 3 г. период на проследяване.

Приноси с потвърдителен характер

1. Потвърдени са данните за фамилната обремененост по отношение на астмата, която е особено изразена сред преки роднини.
2. Посочена е връзката между тютюнопушенето, неблагоприятния ефект върху белодробна функция и влошения контрол на астмата.
3. Описана е сигнификантна корелационна връзка между двата теста за оценка на астмата- АСТ и ACQ7.
4. Доказано е, че приложението на антибиотици в амбулаторни условия води до по-малко разходи сравнено с болнични условия.

Във връзка с дисертацията д-р Иванова е публикувала общо 3 работи – 1 на кирилица и 2 на латиница. И в трите д-р Иванова е първи автор.

Дисертантът има 6 съобщения на научни форуми. От тях 3 са у нас, а 3 са на годишните конгреси на ERS. На всичките съобщения д-р Иванова е първи автор.

V. Заключение

Представеният труд е плод на дългогодишни изследвания на д-р Иванова. Той съдържа оригинални и научно-приложни приноси, касаещи основни социално-демографски, функционални и клинични показатели, инхалаторната техника и цената на лечението на пациентите с астма. Те са изведени върху контингент от скринирани амбулаторни лица и хоспитализирани болни с астма, които са лонгитудинално проследени. За целта е използван голям набор от различни по характер и специфичност методики. Трудът отговаря на изискванията на Правилника на МУ Плевен за развитието на академичния състав. По значимост, актуалност, мащабност и оригиналност трудът (след осъществените корекции по препоръка на рецензентите) притежава всички качества на дисертация за „Доктор“. Всички тези достойнства ми внушават убедено да гласувам с положителен вот за присъждане на автора му д-р Златина Иванова Иванова научната степен „Доктор“.

Рецензент:



(Доц. д-р В. Ходжев, дм)

Пловдив

Дата 12.10.2018 г.