

Рецензия
от доц. д-р Диана Петкова, дм,
доцент към Първа Катедра по „Вътрешни Болести“
УС Белодробни Болести,
МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов”, Варна

Относно: дисертационен труд на : д-р Златина Иванова Иванова, редовен докторант към Катедра “Кардиология, пулмология и ендокринология”, МУ-Плевен, за придобиване на научна степен „доктор”, по научна специалност: 03.01.17 – „Белодробни болести“.

На основание Заповед № 963/24.04.2018 г. на Ректора на МУ – Плевен и с решение на Академичния съвет на МУ Плевен (Протокол №9/23.04.2018 г.) съм определена да изготвя рецензия за дисертационен труд на тема **“Проследяване на болни с бронхиална астма. Фармако-икономически анализ.”** за придобиване на научно-образователна степен „доктор” по научна специалност– „Белодробни болести“ – шифър 03.01.17

Рецензията е изготвена според изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за приложението му в Медицински университет – Плевен.

Кратки биографични данни

Д-р Златина Иванова е родена на 24.06.1988 г. в гр. Севлиево. Завършва средното си образование през 2007 г. в ПГМЕТ , гр. Севлиево. Висшето си образование завършва в МУ Плевен 2013 година, като след завършването си е зачислена като редовен докторант към Катедра “Кардиология, пулмология и ендокринология”, МУ-Плевен. През 2014-2016г . е назначена за ординатор, а от 2016 до момента работи като асистент в Клиниката по Белодробни болести на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ гр.Плевен. По време на специализацията си по белодробни болести, д-р Иванова се обучава в различни направления. Владее английски език, има компютърна грамотност. За кратката си работа в Катедрата има общо 30 участия с научни съобщения на форуми у нас и в чужбина, като 5 от тях са пълнотекстови статии, и една е публикувана в сборник издаван на английски език.

Д-р Иванова участва в два научно-образователния проекта: „Подобряване на инхалаторната техника при пациенти с обструктивни белодробни заболявания” № D1/2015 и „Изготвяне на електронен регистър за проследяване и лечение на пациенти с ХОББ, нуждаещи се от домашна кислородотерапия”, № 5/2015, финансирани от МУ Плевен . Във връзка с научно-изследователската си дейност е носител на втора награда в секция Вътрешни болести на XIII научен форум на студенти и млади научни работници организиран от МУ Плевен, 2015г.

Значимост и актуалност на разработваната тема

Дисертационният труд на Д-р Златина Иванова е посветен на съвременен и актуален проблем в пулмологията - **“Проследяване на болни с бронхиална астма. Фармако-икономически анализ.”** През последните няколко години за научните разработки на Клиниката по Белодробни болести на МУ Плевен са приоритет темите свързани с епидемиологията, мониторингът и фармако-икономическия анализ на лечението на бронхообструктивните заболявания. Работата на д-р Иванова добавя още един щрих в палитрата на многопластовото и детайлно проучване на тези проблеми в българската пулмология. Дисертационният труд на д-р Иванова е първи по рода си съвременен труд у нас, насочил поглед върху проблемите на бронхиалната астма в извънболничната помощ, мониторирането на екзацербациите в болничната помощ и даващ фармако-икономична оценка на разходите и респективно модел за оптимизиране на грижата и лечението. В този смисъл, разработката има научно-теоретично и научно-практическо значение. Тя прави чест на дисертантката и научния и ръководител, като доразвива допълва и обогатява научните дирения на екипа в който работи. Изпълнявайки формулираните цели и задачи в своя научен труд дисертантката събира и анализира данни от реалния живот, касаещи контрола на лечение на болни с бронхиална астма в амбулаторни условия, а чрез използване на базата данни Гама Код мастер и представя резултати относно хоспитализациите поради белодробно заболяване в Клиника по Пневмология и фтизиатрия, Алергологично и Вътрешно отделение, както и честотата на посещенията в СПО поради белодробни оплаквания за проследявания период.

Общо описание на труда:

Дисертационният труд е представен в много добър вид, разработен върху 160 страници, съдържа шест глави: Обобщение и анализ на литературните данни; Собствено проучване с формулирани цел и задачи на проучването; Резултати; Обсъждане; Изводи и Приноси. Илюстриран е с 60 фигури, 8 таблици и 1 приложение. Библиографията обхваща 269 литературни източника

Оценка на литературния обзор

Глава първа: „Обобщение и анализ на литературните данни“ отговаря на традиционния литературен обзор. Той е базиран върху 269 литературни източника, от които 49 са на кирилица и 220 на латиница. 53 % от литературните източници са от последните 5 години, което свидетелства за актуалността и осведомеността на дисертантката. Адмирации заслужава доброто познаване на публикациите в българската литература по проблема БА и цитиранията на български учени, наред с фундаменталните трудове по темата. Структурата на литературния обзор съответства на концепцията на дисертацията, която авторката е разработила. В тази материя д-р Иванова

показва задълбочено познаване на различните теоретични аспекти, подходи, модели. От там логично се налага изводът, че БА като значимо социално заболяване има висока болестност в целия свят, както и у нас . Персонализираната медицина търси нови биомаркери с цел индивидуален подход към пациента и прецизиране на лечението. Това изисква научен и финансов ресурс, което допълнително се прибавя към високите разходи за грижа и лечение на тези пациенти. Рационален подход за ефективно управление на ресурсите е приложението на фармакоикономични анализи. Авторката заключава че за България данните за разходите, генерирани от пациентите с БА са оскъдни и обхващат отминал и неактуален към момента период от време, което прави работата още по-необходима и своевременна. Съвременният подход за лечение на БА налага необходимост от периодично проследяване на пациентите с оглед контрол на заболяването, честота на екзацербации и хоспитализации, придържане към терапия и обучение на пациентите, включително правилна инхалаторна техника. Литературният обзор като съдържание, логическа постройка и позовавания категорично показва познанията, възможностите и уменията на дисертантката да работи с научни източници, да ги анализира критично, да обобщава и да формулира изследователски цели.

Оценка на цел, задачи, методология

Методологията включва прецизно определена и дефинирана цел, задачи и описание на използваните методи в осъщественото научно проучване. **Целта**, която докторантката си поставя е обоснована от задълбочения обзор на различни домейни, касаещи клинични симптоми, функционални показатели, самооценка на пациентите с БА у нас, пречупен през настоящата реалност на лечение, проследяване и мониториране, включително и във фармако-икономически аспект: **“ 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).“**

За изпълнение на целта са поставени седем задачи, които са свързани с идентифицирането и характеризирането на популацията пациенти амбулаторни и хоспитализирани с БА, оценка на социално-демографски показатели, пол, възраст, местоживееене, образователна степен, трудова заетост, антропометричен анализ и диетичен режим, наличие на рискови фактори за развитие на астма – наследствени и придобити. Оценка на функционалното изследване на дишането и анализ на изходните показатели, проследяване и мониториране на функционалните показатели за периода на проучването. Оценка на пациентите по клинични показатели: тежест и давност на астмата, коморбидитет, брой посещения поради белодробна симптоматика в СПО, брой хоспитализации, поради екзацербация на БА , анализ и оценка на контрола на астмата за периода преди хоспитализацията (амбулаторния преглед) чрез ACQ (asthma control questionnaire) и ACT (asthma control test),

клинични характеристики при пациентите с наличие на фиксирана обструкция след БДТ, анализ на терапията при пациентите с БА в амбулаторни и болнични условия. Анализ на данните за промяна в амбулаторната терапия за периода на наблюдение, както и разходите за лечение, генерирани от пациентите с БА, изследване и обективизиране на инхалаторната техника на пациентите.

Разработен е понятиен апарат, хипотези, предмет, обект, инструментариум и организация на изследването. Предмет на разработката са параметри и показатели на пациентите с БА в социален, демографски, клиничен функционален, както и ФИ аспект.

В проучването са включени 334 пациенти (амбулаторни и хоспитализирани) с БА. Проучването е проведено след одобрение от Комисията по Етика към Медицински университет Плевен - КЕНИД. За целта на проучването са обработени и анализирани 334 анкетни карти, 2231 спирометрии, 1197 въпросника за контрол на астмата (ACQ и ACT), проведени са 54 теста на инхалаторната техника, което дава представителност на данните. За всяко от изследванията прецизно са описани материал, методи, подбор на изследваните лица и формиране на извадката. Приложен е комплекс от изследователски методи, които съответстват на поставените задачи и на изследваните обекти. Сред тях са: анкетен метод, тестове за самооценка, контрола на астмата, работа с електронни бази данни, клинични, лабораторни, образни и функционални методи и изследвания, икономически и фармакоикономически анализи, статистически методи. Дефинирани са признаците за наблюдение, мястото, времето и характера на проучването. Приложените статистически методи гарантират достоверността на представените резултати.

Оценка на резултатите

Резултатите са структурирани съответно на поставените изследователски задачи, детайлно и достъпно представени, графиките и таблиците дават яснота и нагледност. Прави впечатление доминирането на жените участнички в проучването, 73.1%, което съвпада с данните от литературата за по-висока честота на БА при жени в популацията след 40-годишна възраст. Групата се характеризира с ниска трудовата заетост - работещи 117 (35%). Данните от проучването установяват, че при пациентите с БА сигнификантно по-често се установява кръвно родство с близки (родители, сибели и/или деца) с БА, при 81% сравнено с непреки роднини при 19% от анкетираните. ($p < 0.001$). Сред най-често посочените професионални вредни фактори сред пациентите с БА за Плевенска област са текстилният прах - при 12.6% от участниците в проучването, работа в запрашена среда - при 9,9% от случаите. При проследените пациенти е изчислена изходна медианна стойност на ФЕО1% : 82% (от 22% до 127%), като за целия период на проучването при цялата група е установено ФЕО1% със стойност 82%, и вариации от 25% до 136%. Т.е. посочената стойност на ФЕО1% е сходна с изходната. При сравняване на началните и крайните стойности на ФЕО1% в изследваната група не се

установява сигнификантен спад по отношение на ФЕО1% ($p= 0.3113$). По този показател групата се запазва стабилна за периода на проследяване.

При 151 или (45.2%) от всички пациенти е проведен БДТ, който установява, че при 53 пациенти или 35% от изследваната група се наблюдава фиксирана бронхиална обструкция с (ФЕО1/ФВК<0.7), Сравнени с литературни данни тези резултати са два пъти по-високи в сравнение с данните от литературата. В групата проследени пациенти, предмет на научното изследване, доминират тези с умерено тежка астма 58.69% за 2016г до 71.85% за 2015г . По отношение на коморбидните заболявания, данните от проучването сочат недвусмислено, че в изследваната група водещи по честота са сърдечно-съдовите заболявания в 59.58%, като най-висок е относителният дял на АХ. Прави впечатление високият относителен дял на пациенти за които не се открива регистрирано посещение в СПО за съответната година от 91.6% до 98.8%. и респективно посещение в СПО поради екзацербация поне веднъж годишно при 1.1% до 8.4%., което говори в полза на добрия контрол на заболяването или на недостатъчна надеждност на използваните данни/респ. обслужване в друго лечебно заведение/ в дома и др. Анализите на данните от въпросниците за субективна оценка на контрола на заболяването показват различна от данните за обостряне и хоспитализации честота: 30.33% от пациентите и с двата въпросника (ACT и ACQ7) са определи своята астма като лошо контролирана, 4.2% като частично и 7.21% като добре контролирана. В работата е добре коментирана разнопосочността на резултатите , като обясненията се търсят в научната литература. Пациентите, които са осъществили регламентирания брой годишни диспансерни прегледи при пулмолог (3 прегледа годишно) за първата и втората година на наблюдението са 26% , а за третата 19% . Средното посещение на пациентите при пулмолог за изследвания период е 2 пъти годишно, независимо от тежестта на БА т.е. в проследяваната група се наблюдава значителен брой пациенти с добър контрол на астмата. Данните от проучването показват, че сигнификантно по-висок е процентът от пациенти с добре контролирана астма (49.41%) от селските райони, сравнено с тези, които живеят в градски условия (37.33%). Интересни и с важно практическо значение са данните, касаещи пациентите идентифицирани и проследени в групата с фиксирана обструкция. Освен по възраст, те се отличават и със следните характеристики: сред тях сигнификантно преобладава тежка БА имат придружаващи заболявания на горни и долни дихателни пътища ($p= 0.0367$); по-често докладват за бронхиектази като съпътващо състояние ($p= 0.0069$); имат сигнификантно повече години експозиция на тютюнев дим ($p= 0.0100$); по-рядко имат добър контрол на астмата на базата на ACQ7 ($p= 0.0436$), сигнификантно по-често посещават СПО с белодробна оплаквания ($p= 0.042$), но по-рядко се хоспитализират в Белодробни или Вътрешни отделения ($p< 0.01$). Прави впечатление детайлния анализ на дисертантката на противоречивите данни в тази част от проучването. Една изключително важна и очаквана част от научната разработка е тази, свързана с анализа на лечението на пациентите с

БА в амбулаторни и болнични условия, промените в амбулаторната терапия и анализа на разходите за лечение генерирани от пациентите. Данните сочат, 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. Фармако-икономическият анализ дава данни за годишните общи разходи за инхалаторна терапия при пациентите с БА, които възлизат между 216,058.29 лв. (през 2016г) и 261,274.48 лв (през 2015г). Средната годишна цена на лечение на пациент е между 880.08лв. (96.44- 1345.8лв) за 2014г и 806.28лв (134.38- 1351.8лв) за 2015. Изчислени са годишните общи болнични разходи за хоспитализирани болни с БА по повод на екзацербация, като те възлизат на 52,391.64лв за 2014г и най-голям дял от болничните разходи се дължи на леглодните (ЛД), които варират от 565,80лв до 742,83лв. за една хоспитализация. Установява се, че цената на амбулаторното инхалаторно лечение при неконтролираната БА е сигнификантно по-ниска, сравнено с тази при пациентите с частично и добре контролирана астма, като тази тенденция се наблюдава през целия период на проследяване. ($p= 0.004$ за 2014; $p< 0.001$ за 2015; $p= 0.002$ за 2016). Така установените резултати навеждат на мисълта, че пациентите с неконтролирана астма би следвало да се преоценят внимателно (клинично и функционално) и да се интензифицира инхалаторната им терапия. За целия период на проследяване цената на амбулаторното лечение на неконтролираните пациенти е сигнификантно по-висока (около 200 до 500лв. месечно), сравнено с това, на пациентите с лека и умерено тежка астма ($p<0.01$ за 2014г, 2015г и 2016г). Основно разликите в крайната цена на лечението в амбулаторни условия на пациенти с различна тежест на астмата се дължат на разходите за инхалаторно лечение. От проведеня анализ на индиректните разходи се установи, че пациентите в работоспособна възраст за периода на проследяване са отчетени 1586 дни в отпуск поради болест. Преките загуби за работодателите от това възлизат на 41,771.59лв., а загубите от възнаграждение за пациента на 8,354.32 лв.

С изключително важен научно-приложен принос е частта от проучването, свързана с изследването на инхалаторната техника чрез устройството Vitaograph AIM, при подгрупа от участниците в проучването. Данните сочат че при 80% от изследваните не се наблюдава правилна инхалаторна техника. Най-чести грешки при инхалиране на медикамент с устройство тип MDI се дължат на 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 в инхалаторна техника с устройство тип DPI е недостатъчен инспираторен поток по време на инхалацията, при половината от изследваните. Анализът на данните обобщен от дисертантката дава характеристика на пациентите с неправилна инхалаторна техника: пациенти в малко по-напредналата възраст, пенсионирани с по-ниска образователна степен,

живещи в селски региони, с по-редки посещения при пулмолог и с по-лош контрол на БА, оценен с АСТ.

Изключително ценни и полезни в научно - практически аспект са анализите, касаещи фармако-икономическите резултати при изследваната група пациенти и реалните финансови измерения на директните и индиректните разходи за хоспитализация на пациент с БА. По своето естество те са надграждащи предходни изследвания на екипа и уникални за България , съпоставими с тези от други страни.

В дисертационния труд са разкрити зависимости и установени закономерности, които обогатяват познанията по проблема и могат успешно да бъдат използвани както в практиката, така и като отправна точка за бъдещи изследвания.

Оценка на приносите

Дисертационният труд съдържа научно-теоретични и научно-приложни приноси, които са лично дело на автора. С оригинален научно-теоретичен принос са резултатите, касаещи честотата на пациентите с фиксирана обструкция след БДТ в кохорта от област Плевен, честотата на пациенти с неправилна инхалаторна техника и техните отличителни характеристики, фармако-икономическия анализ по отношение броя хоспитализации и разходите за болнично лечение при пациенти, преминали обучение за правилна инхалаторна техника. , данните за директни и индиректни разходи за лечение в амбулаторни и болнични условия на пациенти с бронхиална астма в област Плевен.

С потвърдителен характер са приносите свързани с фамилната обремененост на астмата, връзката между тютюнопушенето, неблагоприятния ефект върху белодробна функция и влошения контрол на астмата, корелационната връзка между двата теста за оценка на астмата- АСТ и ACQ7.

Научна продукция

Във връзка с дисертационния труд са отпечатани 9 научни публикации, три от които са пълнотекстови и са публикувани в периодични издания, три са участията в чуждестранни научни конгреси и симпозиуми, и три са представени на национални научни конгреси и симпозиуми. Във всички публикации (100%) д-р Иванова е първи автор. Посочените научни трудове отразяват основните етапи на подготовка на дисертационния труд и крайните резултати, свързани с него.

Критични бележки и препоръки към дисертационния труд

Дисертационният труд представя твърде широка гама от данни. При последващ анализ и обобщение, бих препоръчала дисертантката внимателно да отдиференцира методологията от анализа и обсъждането на резултатите, смесването на които отежнява изложението. Уместно е при цитиране в библиографията един документ да фигурира еднократно. Препоръчвам на дисертантката да публикува данните от работата на екипа в международни издания и да търси колаборация и сравнение на получените резултати с други у нас и в други балкански страни.


Лични впечатления

Познавам д-р Златина Иванова като отговорен, етичен и добросъвестен млад човек и учен. Тя проявява научна любознателност и ангажимент в изследователската работа и практиката. Този и стремеж, а и стремежа и усърдието на целия екип на клиниката по Белодробни болести на МУ Плевен намирам осъществен в още един дисертационен труд, който надгражда и допълва знанието за бронхообструктивните заболявания в Плевенския регион и България.

Заключение

Дисертационният труд „**Проследяване на болни с бронхиална астма. Фармако-икономически анализ**“ е с актуална тема, добра постановка на научното изследване, изпълнен прецизно и коректно. Той покрива изискванията на Правилника на МУ –Плевен за развитие на академичния състав. Всичко това ми дава пълно основание да дам своето силно положително становище и да предложа на членовете на Научното жури да гласуват за присъждане на образователната и научна степен „доктор“ на д-р Златина Иванова Иванова.

12. 10. 2018 г. гр. Варна.



доц. д-р Диана Петкова, дм

