

СТАНОВИЩЕ

на доц. д-р Иван Тодоров Ламбев. дм. външен член за МУ – София.
пенсиониран преподавател > 5 години от АС на МФ при МУ – София

ОТНОСНО представения за **апробация** дисертационен труд на **маг. фарм. Константин Тихомиров Ташков** на тема *„Епидемиологични и фармакоикономически модели на хронични заболявания”* по **докторска програма „Фармакоикономика и фармацевтична регулация”**, професионално направление *„7.3. Фармация”* и област на висше образование *„7. Здравеопазване и спорт”* за присъждане на ОНС *„Доктор”*.

I. ПРОЦЕДУРНИ ВЪПРОСИ

Маг. фарм. Константин Тихомиров Ташков е *редовен докторант* към катедрата по организация и икономика на фармацията при Фармацевтичен факултет на Медицински университет – София. Негови *научни ръководители* са доц. маг. фарм. Александра Цветанова Савова, дф и доц. Константин Василев Митов, дф от същата Катедра.

Маг. фарм. Константин Ташков е положил успешно необходимите *изпити* във връзка с докторантурата – изпит по специалносттар изпит по статистика, изпит по методика на научните изследвания. В хода на докторатурата също така е участвал в четири курса в чуждестранни университети, които са завършили със сертификат за положен изпит – курс по медицинска ипдемиология и курс по моделиране в ELTE Университет в Будапеща, курс по статистически методи – организиран от Университета в Лондон и курс по количествени методи в научните изследвания – в Университета в Антверпен.

Структурата на представения труд е съобразена със *законовите изисквания*. Нямам съвместни публикации с дисертанта, свързани с дисертационния труд.

Настоящата процедура е съобразена с чл. 4 ал. 2 от Закона за развитие на академичния състав в Република България, чл. 2 ал. 2 от Правилника за прилагане на този Закон и чл. 5 ал. 2 във връзка с чл. 73 ал. 2 от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицински университет – София.

II. ПРОФЕСИОНАЛНО РАЗВИТИЕ И КАЧЕСТВА

Маг. фарм. К. Ташков е роден в София на 10.12.1991 г. Средното си образование завършва в 73-то СОУ с изучаване на немски език, а висшето – Фармация във ФФ на МУ – София.

След конкурсен изпит е зачислен като редовен докторант към катедра *„Организация и икономика на фармацията”* при Фармацевтичен Факултет към МУ– София.

Маг. фарм. К. Ташков притежава много добри аналитични, компютърни и комуникативни умения, вкл. работа в екип. Усвоил е редица епидемиологични, клинично-фармакологични и фармакоикономически, биостатистични и други методи, вкл. работа със специализирана научно-изследователска апаратура с програмно осигуряване. Владее отлично говоримо и писмено английски и немски език (Сертикат на Кеймбридж за професионално ниво на владеене и DAFF сертификат), както и добре знае френски, което му позволява да борави бързо и лесно с научна литература.

III. НАУКО-МЕТРИЧЕН АНАЛИЗ

Настоящият труд е написан върху 130 стандартни страници формат А4, от които: съдържание – 1 стр., използвани съкращения – 1 стр., въведение – 2 стр., литературен обзор – 37 стр., цел и задачи – 1 стр., материал и методи – 8 стр., резултати с обсъждане 59 стр., обобщена дискусия и препоръки – 3 стр., изводи – 2 стр., приноси – 1 стр., публикации и участия в научни форуми във връзка с дисертационния труд – 1 стр., литература – 13 стр.

Трудът е онагледен с 21 цветни фигури и 34 таблици. В него са цитирани и компетентно дискутирани 231 литературни източници, от които повечето са през последните 10 г. От литературните източници 225 са на латиница и 6 на български език. Общият брой на цитираните български автори е 11 (5 статии в западни журналы и 6 в български).

Собствените изследвания, свързани с дисертационния труд, са отразени в 4 статии. Две от тях са отпечатани на английски език в реферативни списания – *Biotechnology & Biotech Eq. u Comptes Rendue de L'Academie Bulgare Des Sciences* с **общ IF 1,31**. Другите две статии са на български език. Фармакоикономически анализ на изострянията на ХОББ и на хоспитализациите в България са докладвани и дискутирани на XX Европейски конгрес на Международното дружество по фармакоикономика (Глазгоу, 2017). Във всички трудове маг.-фарм. К. Ташков е *първи автор*.

С дисертационната тема е свързан научният проект „Оценка на риска и съгласието с лекарствена терапия и влиянието им върху разходите за лечение и качество на живот на пациентите с ХОББ“ (договор ДФНИ Б-02/12, финансиран от Фонд научни изследвания при МОН).

IV. АКТУАЛНОСТ НА ПРОБЛЕМА

Дисертационният труд е посветен на *актуален социално значим здравен проблем – хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ)*, широко популярна сред обществото като "болест на пушачите". Тя включва белодробният емфизем, хроничният бронхит, а според редица изследователи и бронхиалната астма. Здравните и икономическите загуби, свързани с ХОББ, са много големи.

Предполага се, че към края на 2030 г. тя ще бъде второто по честота заболяване след ЗД (особено този от тип 2 поради затлъстяване на все повече хора, което понастоящем придобива епидемичен характер). От друга страна глобалната инициатива на СЗО за ХОББ я определя като "*често предотвратимо и лечимо заболяване*".

У нас все още няма прецизен анализ и липсва обобщаваща оценка относно епидемиологията, социалната, здравната и икономическата тежест на ХОББ, което иницира интереса към разработване на настоящия труд.

V. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Литературният обзор обхваща 24,48% от обема на представения труд. В него задълбочено се анализират литературните данни особено през последните 10 г., свързани с епидемиологията, рисковите фактори, диагностиката, терапията и резултатите от значителния брой фармакоикономически и други проучвания, посветени на ХОББ, извършени в редица държави.

Хроничните заболявания на дихателната система са сред най-честите незаразни болести. От тях голям дял се пада на ХОББ. Бронхиалната астма, тютюнопушенето и замърсената околна среда са сред най-важните рискови фактори, допринасящи за нейното развитие. Тежестта на ХОББ в голяма степен зависи от възрастта, пола, наличие на затлъстяване и коморбидност.

Съществуващите национални стратегии в някои европейски държави за намаляване на хроничните респираторни заболявания и в частност на ХОББ все още имат ограничено приложение в ЕС. Добре се повлияват пациенти, инхалиращи дългодействащи бета-2-агонисти с ГКС, респ. дългодействащи М-холинолитици във фиксирани дози. Използването на тези бронходилататори подобрява форсирания експираторен обем (ФЕО) и други спирометрични показатели. Наред със противовъзпалителния си ефект инхалаторните ГКС стимулират биосинтеза на рецепторни протеини и възстановяват активността на бронходилататорите, която при продължителна монотерпия отслабва.

Прецизно се анализират данните от редица мноцентрови изследвания, при които при лечение на ХОББ се използват левкотриенови антагонисти, метилксантини, инхибитори на фосфодиестерза-4, муколитици, противомикробни и други средства и др.

Подчертава се положителната роля на дългосрочната окигенотерапия при домашни условия (която у нас обаче обхваща малък процент от болните), както и отказът от тютюнопушене. Сравняват се различни клинични ръководства и стратегии за лечение и превенция на ХОББ, а също ефективността на телегрижите с индивидуалните грижи при пациенти с ХОББ.

В обзора се прави *компетентна оценка на здравната, социалната и икономическата тежест на ХОББ*. В това отношение впечатлява вещината, с която се анализира информативната стойност на голям брой съвременни *епидемиологични и фармакоикономически проучвания и модели (особено модела на Марков)* за оценка на ХОББ. А тъкмо епидемиологичните модели за оценка на честотата и тежестта на заболяванията, вкл. на ХОББ са в състояние да предоставят на здравните власти нужната информация за разпределяне на финансовите, здравните и други ресурси.

Подчертава се, благоприятното въздействие на прекратяването на тютюнопушенето за намаляване инкременталните (допълнителни) разходи над вече изразходваните средства за лечение на ХОББ.

Изтъква се, че *у нас няма актуална информация за демографските характеристики, тежестта и продължителността на ХОББ, както и за болестността и заболяемостта от същото заболяване в общата популация*.

В обзора маг. фарм. К. Ташков показва задълбочена информираност по разработвания от него проблем. Той демонстрира умело боравене с голям брой съвременни литературни източници. Това му помага аргументирано да обоснове и да формулира ясно основната цел на дисертационния труд.

VI. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на настоящия труд е проучване на епидемиологичните характеристики на ХОББ в страната ни и разработване на епидемиологичен модел за оценка на социалната и икономическата тежест на това социално значимо заболяване. За нейното реализиране са подбрани *адекватни задачи*: проучване на епидемиологичните характеристики и терапия на пациентите с ХОББ; разработване на епидемиологичен модел за оценка на риска от развитие на ХОББ; анализ на социалната тежест и на повлияване тежестта на екзацербациите и хоспитализациите при включване на нови лекарства; разработване на фармакоикономически модел за оценка на икономическата тежест при лечението на ХОББ.

VII. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

В дисертационния труд се анализират, дискутират и обобщават данни от *амбиспективно репрезентативно изследване на 426 диспансеризирани пациенти с ХОББ*. Диагнозата е поставена от *пневмолози*, което гарантира спазването на *етичните правила за работа с болни*.

Спазени са *критерии за включване в изследването и за изключване* от него. В електронна форма са събрани данни за пол, възраст, тежест на ХОББ, спирометрични показатели, вредни навици, фармакотерапия, брой изпълнени прескрипции от рецептурната книжка на хронично болния, придружаващи заболявания, брой дни на хоспитализация, професия, качество на живот и други. Клиничните данни са събирани в продължение на две години (2015 и 2016 г.) от 13 области на страната.

Осъществен е *епидемиологичен анализ на разпределението на болните* като те са систематизирани според тежестта на ХОББ, след което са групирани по пол, месторабота, фармакотерапия, съпътстващи заболявания и др. Изграден е модел за оценка на тютюнопушенето, замърсената външна среда и наличие на професионален риск за развитие на ХОББ.

Използван е *доклад на МЗ за здравния статус* на населението и навиците на тютюнопушене, а списък с професиите с висок риск от развитие на ХОББ е взет от електронната база на *Агенцията по здраве и безопасност на УК*.

От *Националната агенция по опазване на околната среда* са взети данни за замърсеност на външната среда. Регионите с концентрация на фини частици във въздуха 3 пъти по-високи от нормалните нива (Бургас, София, Пловдив, Плевен, Перник и Видин) са с висок риск. *Социалната тежест* е оценена чрез непреките социални разходи, свързани с ХОББ и годините живот, преживени в нетрудоспособност.

Индиректните разходи са изчислени по метода на човешкия капитал, като при оценката на разходите поради временна и намалена трудоспособност са използвани данните за брутният национален капитал на глава от населението. При ранно пенсиониране е отчетена минималната пенсия.

Извършен е *анализ на екзацербациите и хоспитализациите* при болните с ХОББ. Разработен е статичен еднопосочен *модел на Марков* за прогнозиране движението на пациентите в хода на развитие на ХОББ. Той е разработен за репрезентативната извадка и за цялото население с времеви хоризонт 10 г. Всички данни преди тяхната интерпретация са обработени с широк набор от подходящо подбрани *биостатистични методи*.

VIII. РЕЗУЛТАТИ, АНАЛИЗ И ДИСКУСИЯ

На получените резултати, техният анализ и дискусия са отделени общо 62 стр. (≈ 48%). Те са коректно описани и много добре онагледени.

При анализа на епидемиологичните данни на 426 диспансеризирани пациенти с ХОББ се потвърждава факта, че честотата на ХОББ е по-висока при мъжете като възрастовата граница се измества под 60-годишна възраст.

В сравнение с други държави (особено от ЕС) в България ХОББ се диагностицира по-късно (като 40% от пациентите са в последните стадии на заболяването), а добре известно е, че ранното диагностициране и адекватна терапия на ХОББ забавят прогресията и намаляват тежките екзацербации и хоспитализации, а с това и разходите. Около 1/3 от пациентите особено тези в напреднала възраст с ХОББ имат като придружаващо заболяване сърдечна недостатъчност. Припокриването на много от симптомите на двете заболявания затруднява диагностиката.

Доказана е причинно следствената връзка между тютюнопушенето и развитието на ХОББ, както и при живеещи в замърсени населени места.

Терапията на ХОББ у нас не е в пълно съответствие с препоръките на международните терапевтични ръководства. Лекарите не са склонни често да променят терапията и предпочитат да предписват по-стари продукти, нерядко с двойни показания – бронхиална астма и ХОББ. В резултат ХОББ се контролира неефективно и ненужно се предписват инхалаторни ГКС още в началните стадии на заболяването.

Установено е статистически значимо намаление на броя на хоспитализациите при пациентите, лекувани с комбинирани инхалаторни бронходилататори, съдържащи дългодействащ М-холинолитик и дългодействащ бета-2-адреномиметик в сравнение с тези, съдържащи дългодействащ бета-2-адреномиметик и ГКС.

Разработеният епидемиологичен модел за оценка на риска от развитие на ХОББ при излагане на три рискови основни фактора – тютюнопушене, замърсеност на външната среда и професионална заетост, е първи в България. С него се изчислява относителният риск и отношението на вероятностите.

За първи път са изчислени всички индиректни, вкл. инкрементални социални разходи, дължащи се на ХОББ. Тяхното проучване се подкрепя и от изчислените DALY (години живот, съобразени с нетрудоспособността), както и паричната им стойност.

ХОББ има значително въздействие върху производителността. Загубите на здрав живот за пациентите с лека форма са 0,69 години, в средно тежка са 6 години, а в тежка форма са 9 години/пациент.

Разработеният модел на Марков за прогнозиране на развитието на заболяването в България показва, че разходите за лечение на ХОББ за 10-годишен период са значителни, но лечението на заболяването е рентабилно, както за обществото, така и за пациентите. Необходимо е последователно осъществяване на програма за отказ от тютюнопушене и отстраняване замърсеността на околната среда.

При анализа и тяхното обсъждане дисертантът сравнява и съпоставя логично и рационално получените данни с тези на редица водещи чуждестранни и наши изследователи в съответната област. Основната теза и писмената дейност по осъществяване на дисертационния труд е извършена самостоятелно от маг. фарм. К. Ташков.

IX. ИЗВОДИ И ПРИНОСИ

Изводите и приносите са формулирани ясно и обобщават получените резултати, повечето от които носят оригинален характер и не се нуждаят от корекция. Приносите имат епидемиологичен, клинично-фармакологичен и приложен фармакоикономически характер.

X. КРИТИЧНИ БЕЛЕЖКИ И ПРЕПОРЪКИ

(1) На титулната страница трябва да се отбележат:

Област на висше образование: „7. Здравеопазване и спорт“, професионално направление „7.3. Фармация“ и научна специалност „Фармакоикономика и фармацевтична регулация“.

(2) В съкращения липсва значението на абревиатурата *BOLD – Burden of Obstructive Lung Disease Initiative* (Инициатива за борба с обструктивните белодробни заболявания).

(3) В обзора в раздел II.1. *„...епидемиология на хроничните заболявания“* сред водещите хронични *незаразни* заболявания в държавите с високи доходи наред с психическите разстройства, ХОББ, бронхиална астма, ЗД, заболяванията на опорно-двигателния апарат следва да се споменат още *артериалната хипертония, затлъстяването и онкозаболяванията*, тъй като тяхната честота и тежест за националните икономики е съществена.

(4) Прецизното и справедливо изчисляване на *нетната икономическа тежест*, свързана с ХОББ, изисква приспадане от тази тежест на социалните финансови приходи, постъпващи в държавата от производството и търговията с тютюневи изделия, както и препоръката те изцяло да бъдат инкрементално връщани на образователната и здравната системи. Това, разбира се, не означава, че не трябва да гледаме на тютюпушенето като на рисков фактор за много голям брой заболявания и като биологично (респ. генетично) оръжие за масово поразяване със забавено действие.

Критичните бележки и препоръки имат формален, а не съдържателен характер. Те по никакъв начин не намаляват научната стойност, приноси и достойнства на дисертационния труд.

XI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

(1) В социално здравно отношение темата на научния труд – *„Епидемиологични и фармакоикономически модели на хронични заболявания“*, е значима и актуална. Целта е формулирана точно, а задачите са адекватно подбрани. Получените резултати са коректно анализирани и дискутирани. Изводите са добре формулирани. Приносите имат епидемиологичен, клинично-фармакологичен и приложен фармакоикономически характер.

(2) Основната част от проведените изследвания и писмената теза са самостоятелна разработка на маг. фарм. К. Ташков.

(3) Представеният за апробация труд на *маг. фарм. Константин Тихомиров Ташков* покрива напълно качествените и количествените критерии на ЗРАС за придобиване на ОНС „Доктор” в област на висше образование „7. Здравеопазване и спорт”, професионално направление „7.3. Фармация” и научна специалност „Фармакоикономика и фармацевтична регулация”.

(4) Убедено апелирам към почитаемите членове на Катедрения съвет на Катедра „Организация и икономика на фармацията” при ФФ на МУ– София да гласуват положително и да насочат представения труд за официална защита.

София, 27.03.2018 г.

Изготвил становището:



(Доц. д-р Ив. Ламбев, дм)