

До Председателя на Научно жури,
назначено със заповед на Ректора на
Медицински университет, Варна
N P-109-131/05.04.2021 год.

РЕЦЕНЗИЯ

От проф. Борислав Георгиев Георгиев, дм,
Началник на Клиника по кардиология към МБАЛ „Национална кардиологична болница“
Член на научното жури за конкурса за присъждане на научна и образователна степен
„Доктор“, в област на висшето образование 7. „Здравеопазване и спорт“, професионално
направление 7.1. "Медицина" и научна специалност „Вътрешни болести“,
определено със заповед на Ректора на Медицински университет, Варна
N P-109-131/05.04.2021 год.

Относно: дисертационен труд на д-р Антон Леваневски Динков, докторант на самостоятелна
подготовка на тема
*„Проследяване на нивата на натриуретичните пептиди при пациенти със захарен диабет тип
2 и сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване на терапия с
инхибитора на SGLT2 рецепторния антагонист емпаглифлозин“*
Научен ръководител - доц. д-р Явор Костадинов Кашлов, д.м

За конкурса д-р Антон Леваневски Динков е представил всички необходими
документи - дисертационен труд, автореферат (български и английски) и допълнителни
документи, съгласно изискванията на Закона за развитие на академичния състав в
Република България и Правилниците на МОН и на Медицински университет - Варна. Не
откривам пропуски в представената документация.

Декларирам, че нямам конфликт на интереси с кандидата.

Всички представени материали са добре подредени и описани.

Няма данни за плагиатство.

Биографични данни

Антон Леваневски Динков завършва медицина в МУ-Варна през 1997 г. Д-р
Динков придобива специалност по „Вътрешни болести“, а през периода 2015-2018 г. е
асистент към катедра „Пропедевтика на вътрешните болести“ към Медицински
университет-Варна.

Заглавие на дисертационния труд

Заглавието на дисертационния труд *„Проследяване на нивата на
натриуретичните пептиди при пациенти със захарен диабет тип 2 и сърдечна
недостатъчност със запазена фракция на изтласкване на терапия с инхибитора на
SGLT2 рецепторния антагонист емпаглифлозин“* съдържа грешно наименование на
класа медикаменти, към които принадлежи емпаглифлозин. Написано е *инхибитори на
SGLT2 рецепторния антагонист*, което няма никакъв смисъл и трябва да се оправи.

Значимост на темата

Темата на дисертационния труд е съвременна и актуална. Захарният диабет тип 2
(ЗДТ2), сърдечната недостатъчност и SGLT2-антагонизма са теми от най-съвременната
научна литература. Диабетът е един от основните рискови фактори за развитието на
сърдечно-съдови заболявания и наличието му е свързано с по-тежко протичане и
повишена смъртност. При пациенти с диабет е повишена вероятност за развитие на

сърдечна недостатъчност. Известно е, че пациентите със ЗДТ2 развиват сърдечна недостатъчност по-рано от тези без диабет. От няколко години в клиничната практика бе въведен нов клас антидиабетни медикаменти – блокери на натриево-глюкозния ко-транспортър 2, наречени SGLT2-инхибитори. Те блокират реабсорбцията на филтрираната през гломерулите глюкоза в проксималните бъбречни тубули. Проучването EMPA-REG ясно отчете положителните макросъдови ефекти на empagliflozin – намаляване на сърдечно-съдовата смъртност с 38%, смърт от всякакви причини с 32%, хоспитализациите поради сърдечна недостатъчност с 35%. Отчитат се и положителните ефекти върху бъбречната функция – забавя се прогресията до макроалбинурия, намалява се риска за поява на клинично значими бъбречни събития като удвояване на нивото на серумния креатинин и включване на хемодиализа. Сърдечната недостатъчност със запазена фракция на изтласкване е обособена като нова подгрупа през последните години. На този етап от развитието на медицинската наука тя няма специфична терапия. Пациентите със ЗДТ2, които развиват такъв тип сърдечна недостатъчност, са високорискови по отношение на сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност.

Дисертантът представя задълбочени познания по глобалната тема за диабет и сърдечна недостатъчност.

Структура на дисертационния труд:

Научният труд на д-р Динков е оформен на 139 стр. според изискванията и съдържа въведение, литературен обзор, цели и задачи, материали и методи, резултати, обсъждане, изводи, заключение, приноси и библиография. Дисертационният материал е онагледен с 52 фигури и 24 таблици.

Литературният обзор представен на 31 страници показва много добра осведоменост на автора по отношение ЗДТ2 и неговото лечение, ЗДТ2 и изявата на сърдечна недостатъчност, ползите от терапията с SGLT2-инхибитори, връзката между ЗДТ2 и сърдечната недостатъчност и патофизиологичните механизми и критериите за тяхната оценка. Отделено е специално внимание на механизмите и ползите от приложение на емпаглифлозин при лечението на ЗДТ2. Не прави добро впечатление непреведените английски текстове във фигурите.

Д-р Антон Динков си поставя за **цел** на своята изследователска работа да проследи сърдечния статус при пациенти със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване и захарен диабет тип 2 на терапия с емпаглифлозин.

За постигане на целта дисертантът си поставя следните **задачи**:

1. Оценка на ефекта на емпаглифлозин върху нивата на натриуретичния пептид в кръвта при пациенти със ЗД тип 2, които са показани за терапия с този медикамент и СНЗФИ, проследени на 30-я ден от стартирането на антидиабетната терапията и след три месеца при постоянен прием на медикамента.

2. Проследяване на функционалния капацитет на пациентите посредством 6 минутен тест с натоварване.

3. Оценка на бъбречната функция преди и след започване на терапията с емпаглифлозин с оглед нейното проследяване и за прецизиране даването на препарата или спирането му при нейното влошаване чрез изследване на креатининовия клирънс по формулата на Кокрофт и оценка на бъбречното увреждане с изследване на отношението албумин/креатинин в урината.

4. Проследяване на ефекта на емпаглифлозин върху сърцето посредством ехокардиографско изследване със секторален трансдюсер 2.5-5 MHz, включващо

измерване на теледиастолния и телесистолния обеми на лява камера, фракция на изтласкване на лява камера от апикална позиция в четири кухинен срез по Симпсън, обема на ляво предсърдие в телесистола от същата позиция, оценка на диастолната функция посредством тъканен доплер.

Ако прочетем задълбочено целите и задачите се вижда, че ключовата дума от заглавието – натриуретични пептиди е само малка част от тях. Целите и задачите са много по-общи от кратката формулировка в заглавието на дисертационния труд.

Методичен подход: В научното проучване са включени 50 пациенти с доказана диагноза ЗД тип 2; сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване, запазена бъбречна функция, провеждащи стандартна терапия по отношение на сърдечното си заболяване; и приемащи емпаглифлозин за терапия на ЗДГ2. Изследвани са нивата на NT-proBNP в кръвта, оценена е бъбречната функция, проведено е задълбочено ЕхоКГ проследяване както и проследяване на функционалния капацитет на пациентите.

Статистическият анализ включва различни анализи, които са в съответствие с хипотезата и поставените цели. Събраните данни са обработени на програма SPSS 26.

Резултати: Получените резултати на Антон Динков са изложени на 30 страници от дисертационния труд. Резултатите са добре онагледени.

Главата започва с Дескриптивна статистика в таблици и графики, където са представени много резултати без коментари и анализи към тях. Следват данните от проследяваните параметри - NT-proBNP и ЕхоКГ. Неправилно е обозначен 6-минутен тест с натоварване, би трябвало да се нарече 6-минутен тест с ходене. Тъй като темата е свързана с натриуретичните пептиди би трябвало при представяне на другите резултати (ЕхоКГ и функционални анализи) да се търси връзката с натриуретичните пептиди.

Има какво да се желае в представяне на резултатите. Може да се включат интересни анализи.

Обсъждане Дисертантът сравнява своите резултати с получените от големи рандомизирани проучвания като EMPA-REG OUTCOME, EMPIRE-HF и EMPEROR. Интересни и различаващи са някои данни в сравнение с рандомизираните проучвания, но авторът отчита, че недостатък на това проучване е сравнително малкия брой на проследяваните пациенти, липсата на контролна група, нищожния брой с придружаващи заболявания като предсърдно мъждене, които влияят върху нивото на NT-proBNP и краткият период на проследяване. По отношение на темата на дисертацията трябваше да се сравнят резултатите и с други публикации (извън клиничните проучвания).

Изводи: Д-р Антон Динков предлага 6 извода. Целта и задачите не са отразени в изводите, които повече звучат като приноси. Дисертантът дори ги разделя на изводи с оригинален характер и изводи с потвърдителен характер. Съдържанието на заключението повече се доближава до изводи от научното изследване.

Приноси: Приносите са 3:

1. За първи път в България се изследват нивата на NT-proBNP при диабетици със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване на терапия с емпаглифлозин.

2. За първи път се прави оценка на сърдечната функция посредством някои ехокардиографски критерии - ФИ%, ТДО, ТСО, индексирани лявопредсърден обем, митрален кръвоток и тъканен доплер при пациенти на терапия с емпаглифлозин в опит за обяснение на позитивните ефекти на медикамента отчетени от EMPA-REG OUTCOME.

3. За първи път се проследи функционалния капацитет посредством шест минутен тест с ходене при диабетици на терапия с емпаглифлозин.

Не се споменава дали резултатите са с оригинален или потвърдителен характер.

Библиографията съдържа 157 цитирани заглавия, от които 5 на кирилица и 152 на латиница. Цитация N 34 съдържа 3 публикации, цитация N 60 съдържа 2 публикации.

Авторефератът е представен на български и на английски език. Българският вариант съдържа 52 страници и отразява написаното в дисертационния труд. Той е направен според изкисванията, но съдържа същите грешки както и пълния дисертационен труд.

Публикации: Във връзка с дисертационния труд авторът представя 4 пълнотекстови публикации и 2 резюмета от участията в научни форуми.

Общи забележки:

Заглавието на дисертационния труд е сгрешено и трябва името на класа медикаменти да се изпише правилно. При представяне на резултатите трябва да има и коментар, а не само изброяване и цифри. Анализите трябва да са подчинени на основната тема за натриуретичните пептиди. Обсъждането трябва да се дообогати със сравнения и с други публикации свързани с темата на дисертацията. Налага се преработване на изводите и реструктуриране на приносите. В Библиографията има неправилно изписани източници.

Препоръки към докторанта:

- Да преработи дисертационния труд като се съобрази с направените критични бележки.

Заключение: Оценявам работата на д-р Антон Динков на тема „*Проследяване на нивата на натриуретичните пептиди при пациенти със захарен диабет тип 2 и сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване на терапия с инхибитора на SGLT2 рецепторния антагонист емпаглифлозин*“ като интересна в научно отношение и важна за клиничната практика. Считам, че на този етап дисертационният труд подлежи на преработване и в представената си форма не отговаря на изискванията за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“, залегнали в Закона за развитие на академичния състав в Република България и на Правилника за развитие на академичния състав на Медицински университет - Варна.

Въз основа на гореизложените факти и проблеми с дисертационния труд на д-р Антон Динков не бих могъл да гласувам положително за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ по научна специалност „Вътрешни болести“, професионално направление 7.1 Медицина, област на висшето образование 7 Здравеопазване и спорт. Предлагам дисертационния труд да бъде върнат за преработване и при възможност повторна защита.

17.05.2021

Изготвил:

(проф. Борислав Георгиев, дм)

До Председателя на Научно жури,
назначено със заповед на Ректора на
Медицински университет, Варна
N P-109-131/05.04.2021 год.

РЕЦЕНЗИЯ

От проф. Борислав Георгиев Георгиев, дм,
Началник на Клиника по кардиология към МБАЛ „Национална кардиологична болница”
Член на научното жури за конкурса за присъждане на научна и образователна степен
„Доктор“, в област на висшето образование 7. „Здравеопазване и спорт”, професионално
направление 7.1. "Медицина" и научна специалност „Вътрешни болести”,
определено със заповед на Ректора на Медицински университет, Варна
N P-109-131/05.04.2021 год.

Относно: дисертационен труд на д-р Антон Леваневски Динков, докторант на самостоятелна
подготовка на тема
*„Проследяване на нивата на натриуретичните пептиди при пациенти със захарен диабет тип
2 и сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване на терапия с
инхибитора на SGLT2 рецепторния антагонист емпаглифлозин”*
Научен ръководител - доц. д-р Явор Костадинов Кашлов, д.м

За конкурса д-р Антон Леваневски Динков е представил всички необходими
документи - дисертационен труд, автореферат (български и английски) и допълнителни
документи, съгласно изискванията на Закона за развитие на академичния състав в
Република България и Правилниците на МОН и на Медицински университет - Варна. Не
откривам пропуски в представената документация.

Декларирам, че нямам конфликт на интереси с кандидата.

Всички представени материали са добре подредени и описани.

Няма данни за плагиатство.

Биографични данни

Антон Леваневски Динков завършва медицина в МУ-Варна през 1997 г. Д-р
Динков придобива специалност по „Вътрешни болести“, а през периода 2015-2018 г. е
асистент към катедра „Пропedeutика на вътрешните болести“ към Медицински
университет-Варна.

Заглавие на дисертационния труд

Заглавието на дисертационния труд *„Проследяване на нивата на
натриуретичните пептиди при пациенти със захарен диабет тип 2 и сърдечна
недостатъчност със запазена фракция на изтласкване на терапия с инхибитора на
SGLT2 рецепторния антагонист емпаглифлозин”* съдържа грешно наименования на
класа медикаменти, към които принадлежи емпаглифлозин. Написано е *инхибитори на
SGLT2 рецепторния антагонист*, което няма никакъв смисъл и трябва да се оправи.

Значимост на темата

Темата на дисертационния труд е съвременна и актуална. Захарният диабет тип 2
(ЗДТ2), сърдечната недостатъчност и SGLT2-антагонизма са теми от най-съвременната
научна литература. Диабетът е един от основните рискови фактори за развитието на
сърдечно-съдови заболявания и наличието му е свързано с по-тежко протичане и
повишена смъртност. При пациенти с диабет е повишена вероятност за развитие на

сърдечна недостатъчност. Известно е, че пациентите със ЗДТ2 развиват сърдечна недостатъчност по-рано от тези без диабет. От няколко години в клиничната практика бе въведен нов клас антидиабетни медикаменти – блокери на натриево-глюкозния ко-транспортър 2, наречени SGLT2-инхибитори. Те блокират реабсорбцията на филтрираната през гломерулите глюкоза в проксималните бъбречни тубули. Проучването EMPA-REG ясно отчете положителните макросъдови ефекти на empagliflozin – намаляване на сърдечно-съдовата смъртност с 38%, смърт от всякакви причини с 32%, хоспитализациите поради сърдечна недостатъчност с 35%. Отчитат се и положителните ефекти върху бъбречната функция – забавя се прогресията до макроалбуминурия, намалява се риска за поява на клинично значими бъбречни събития като удвояване на нивото на серумния креатинин и включване на хемодиализа. Сърдечната недостатъчност със запазена фракция на изтласкване е обособена като нова подгрупа през последните години. На този етап от развитието на медицинската наука тя няма специфична терапия. Пациентите със ЗДТ2, които развиват такъв тип сърдечна недостатъчност, са високорискови по отношение на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност.

Дисертантът представя задълбочени познания по глобалната тема за диабет и сърдечна недостатъчност.

Структура на дисертационния труд:

Научният труд на д-р Динков е оформен на 139 стр. според изискванията и съдържа въведение, литературен обзор, цели и задачи, материали и методи, резултати, обсъждане, изводи, заключение, приноси и библиография. Дисертационният материал е онагледен с 52 фигури и 24 таблици.

Литературният обзор представен на 31 страници показва много добра осведоменост на автора по отношение ЗДТ2 и неговото лечение, ЗДТ2 и изявата на сърдечна недостатъчност, ползите от терапията с SGLT2-инхибитори, връзката между ЗДТ2 и сърдечната недостатъчност и патофизиологичните механизми и критериите за тяхната оценка. Отделено е специално внимание на механизмите и ползите от приложение на емпаглифлозин при лечението на ЗДТ2. Не прави добро впечатление непреведените английски текстове във фигурите.

Д-р Антон Динков си поставя за **цел** на своята изследователска работа да проследи сърдечния статус при пациенти със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване и захарен диабет тип 2 на терапия с емпаглифлозин.

За постигане на целта дисертантът си поставя следните **задачи**:

1. Оценка на ефекта на емпаглифлозин върху нивата на натриуретичния пептид в кръвта при пациенти със ЗД тип 2, които са показани за терапия с този медикамент и СНзФИ, проследени на 30-я ден от стартирането на антидиабетната терапията и след три месеца при постоянен прием на медикамента.

2. Проследяване на функционалния капацитет на пациентите посредством 6 минутен тест с натоварване.

3. Оценка на бъбречната функция преди и след започване на терапията с емпаглифлозин с оглед нейното проследяване и за прецизиране дозата на препарата или спирането му при нейното влошаване чрез изследване на креатининовия клирънс по формулата на Кокрофт и оценка на бъбречното увреждане с изследване на отношението албумин/креатинин в урината.

4. Проследяване на ефекта на емпаглифлозин върху сърцето посредством ехокардиографско изследване със секторален трансдюсер 2.5-5 MHz, включващо

измерване на теледиастолния и телесистолния обеми на лява камера, фракция на изтласкване на лява камера от апикална позиция в четири кухинен срез по Симпсън, обема на ляво предсърдие в телесистола от същата позиция, оценка на диастолната функция посредством тъканен доплер.

Ако прочетем задълбочено целите и задачите се вижда, че ключовата дума от заглавието – натриуретични пептиди е само малка част от тях. Целите и задачите са много по-общи от кратката формулировка в заглавието на дисертационния труд.

Методичен подход: В научното проучване са включени 50 пациенти с доказана диагноза ЗД тип 2; сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване, запазена бъбречна функция, провеждащи стандартна терапия по отношение на сърдечното си заболяване; и приемащи емпаглифлозин за терапия на ЗДТ2. Изследвани са нивата на NT-proBNP в кръвта, оценена е бъбречната функция, проведено е задълбочено ЕхоКГ проследяване както и проследяване на функционалния капацитет на пациентите.

Статистическият анализ включва различни анализи, които са в съответствие с хипотезата и поставените цели. Събраните данни са обработени на програма SPSS 26.

Резултати: Получените резултати на Антон Динков са изложени на 30 страници от дисертационния труд. Резултатите са добре онагледени.

Главата започва с Дескриптивна статистика в таблици и графики, където са представени много резултати без коментари и анализи към тях. Следват данните от проследяваните параметри - NT-proBNP и ЕхоКГ. Неправилно е обозначен 6-минутен тест с натоварване, би трябвало да се нарече 6-минутен тест с ходене. Тъй като темата е свързана с натриуретичните пептиди би трябвало при представяне на другите резултати (ЕхоКГ и функционални анализи) да се търси връзката с натриуретичните пептиди.

Има какво да се желае в представяне на резултатите. Може да се включат интересни анализи.

Обсъждане Дисертантът сравнява своите резултати с получените от големи рандомизирани проучвания като EMPA-REG OUTCOME, EMPIRE-HF и EMPEROR. Интересни и различаващи са някои данни в сравнение с рандомизираните проучвания, но авторът отчита, че недостатък на това проучване е сравнително малкия брой на проследяваните пациенти, липсата на контролна група, нищожния брой с придружаващи заболявания като предсърдно мъждене, които влияят върху нивото на NT-proBNP и краткият период на проследяване. По отношение на темата на дисертацията трябваше да се сравнят резултатите и с други публикации (извън клиничните проучвания).

Изводи: Д-р Антон Динков предлага 6 извода. Целта и задачите не са отразени в изводите, които повече звучат като приноси. Дисертантът дори ги разделя на изводи с оригинален характер и изводи с потвърдителен характер. Съдържанието на заключението повече се доближава до изводи от научното изследване.

Приноси: Приносите са 3:

1. За първи път в България се изследват нивата на NT-proBNP при диабетици със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване на терапия с емпаглифлозин.

2. За първи път се прави оценка на сърдечната функция посредством някои ехокардиографски критерии - ФИ%, ТДО, ТСО, индексирани лявопредсърден обем, митрален кръвоток и тъканен доплер при пациенти на терапия с емпаглифлозин в опит за обяснение на позитивните ефекти на медикамента отчетени от EMPA-REG OUTCOME.

3. За първи път се проследи функционалния капацитет посредством шест минутен тест с ходене при диабетици на терапия с емпаглифлозин.

Не се споменава дали резултатите са с оригинален или потвърдителен характер.

Библиографията съдържа 157 цитирани заглавия, от които 5 на кирилица и 152 на латиница. Цитация N 34 съдържа 3 публикации, цитация N 60 съдържа 2 публикации.

Авторефератът е представен на български и на английски език. Българският вариант съдържа 52 страници и отразява написаното в дисертационния труд. Той е направен според изискванията, но съдържа същите грешки както и пълния дисертационен труд.

Публикации: Във връзка с дисертационния труд авторът представя 4 пълнотекстови публикации и 2 резюмета от участията в научни форуми.

Общи забележки:

Заглавието на дисертационния труд е сгрешено и трябва името на класа медикаменти да се изпише правилно. При представяне на резултатите трябва да има и коментар, а не само изброяване и цифри. Анализите трябва да са подчинени на основната тема за натриуретичните пептиди. Обсъждането трябва да се дообогати със сравнения и с други публикации свързани с темата на дисертацията. Налага се преработване на изводите и реструктуриране на приносите. В Библиографията има неправилно изписани източници.

Препоръки към докторанта:

- Да преработи дисертационния труд като се съобрази с направените критични бележки.

Заключение: Оценявам работата на д-р Антон Динков на тема *„Проследяване на нивата на натриуретичните пептиди при пациенти със захарен диабет тип 2 и сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване на терапия с инхибитора на SGLT2 рецепторния антагонист емпаглифлозин“* като интересна в научно отношение и важна за клиничната практика. Считам, че на този етап дисертационният труд подлежи на преработване и в представената си форма не отговаря на изискванията за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“, залегнали в Закона за развитие на академичния състав в Република България и на Правилника за развитие на академичния състав на Медицински университет - Варна.

Въз основа на гореизложените факти и проблеми с дисертационния труд на д-р Антон Динков не бих могъл да гласувам положително за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ по научна специалност „Вътрешни болести“, професионално направление 7.1 Медицина, област на висшето образование 7 Здравеопазване и спорт. Предлагам дисертационния труд да бъде върнат за преработване и при възможност повторна защита.

17.05.2021

Изготвил:


(проф. Борислав Георгиев, дм)