

## СТАНОВИЩЕ

От доц. Милена Димитрова Енчева, д.м.  
Н-к Клиника по пневмология и фтизиатрия, МБАЛ-София, ВМА,

Член на Научно жури от 5 хабилитирани лица, определено със заповед №Р-109-131/  
05.04.2021г. на Ректора на МУ-Варна

относно дисертационен 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**

разработен от д-р Антон Леваневски Динков, докторант в редовна форма на обучение в докторска програма „Вътрешни болести“, професионално направление 7.1. Медицина, зачислен със заповед № Р-109-463/16.07.2018г. на Ректора на МУ-Варна

Становището е изготвено според Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за условията и реда на придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицински университет – Варна

През последните години бяха представени данни от клинични изпитвания, довели до промяна в модела на лечение на пациенти със захарен диабет тип 2 (ЗДТ2) и установено сърдечносъдово заболяване (ССЗ). Данни от Европа и САЩ по отношение на диагностиката и лечението на остра сърдечна недостатъчност (ОСН) от преди 10 г. показват, че диабетът е една от най-често срещаните коморбидности, като в актуалните регистри за Европа, Америка и Азия честотата на ЗД е дори още по-изявена. Въпреки наличието на множество различни терапии за лечение на СН, смъртността при пациентите с тази диагноза остава висока. Това обяснява и необходимостта за изследване на различните методи за лечение на ЗДТ2 при СН в допълнение към стандартната терапия. Дълго време подходите за лечение на ЗДТ2 бяха фокусирани върху понижаване на кръвната захар и наличните терапии не осигуряваха допълнителна сърдечно-съдова (СС) защита на пациентите.

EMPA-REG OUTCOME е първото клинично изпитване за СС резултати с антидиабетно лекарство средство – SGLT-2 инхибитора empagliflozin, демонстрира убедително не само профил на СС безопасност, но и кардиопротективни ползи на терапията при ЗДТ2 и висок СС риск: понижаване на риска от СС смърт с 38%, на риска от хоспитализация поради СН с 35% и намаляване на общата смъртност с 32%<sup>2</sup>.

В следствие са представени резултати и от други проучвания за СС безопасност, някои от които показват ползи отвъд гликемичния контрол на съответните антидиабетни

терапии. Трябва да се има предвид, че при наличие на СН съществува 4 пъти по-голям риск от развитие на диабет в сравнение с пациенти без СН. Също така, при болни от ЗДТ2 съществува 2,5 пъти по-голям риск от развитие на СН в сравнение с тези без диабет. Заболяването ЗДТ2 винаги е свързано с по-лоша прогноза при СН от двете категории СН – със запазена фракция на изтласкване и с намалена фракция на изтласкване.

Актуалните препоръки на Европейското дружество по кардиология от 2019 г. посочват empagliflozin като средство за превенция или забавяне на СН при пациенти със ЗДТ2.

Empagliflozin е перорален, приеман веднъж дневно, високо-селективен и обратим инхибитор на натриево-глюкозния котранспортер 2 (SGLT-2) и първият одобрен за употреба медикамент за лечение на ЗДТ2, в чиято продуктова информация има включени данни за понижаване на риска от сърдечносъдова смърт. Инхибирането на SGLT2 с empagliflozin при пациентите със ЗДТ2 и високи нива на кръвната захар води до отстраняване на излишната глюкоза с урината. Освен това, лечението с empagliflozin увеличава екскрецията на натрий от тялото, заедно с вода и по този начин намалява обемното натоварване в кръвоносната система (т.е. намалява вятресъдовия обем). Глюкозурията, натриурезата и осмотичната диуреза, наблюдавани при терапията с empagliflozin, могат да допринесат за подобряване на сърдечносъдовите резултати.

В контекста на гореизложеното считам темата на д-р Антон Динков за изключително актуална и предлагаща нови клинични данни за сърдечно-съдовите ефекти на empagliflozin приложен за лечение на пациенти със ЗД тип 2 и СН със запазена фракция на изтласкване (СНзФИ).

Дисертационният труд е представен на 139 страници, от които обзорът заема 63 стр., цел, задачи, методи и резултати – 43 стр., обсъждане на резултатите, заключения, изводи и приноси – 6 стр. Използваната литература включва 157 източника, от които 5 на български език. Трудът включва 24 таблици и 52 фигури.

Целта е ясно формулирана и обоснована от литературния обзор, а именно – проследяване на сърдечно-съдовите параметри, бъбречната функция и метаболитния статус при диабетици със захарен диабет тип 2 и сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване на стандартна предшестваща терапия за захарен диабет и сърдечната недостатъчност при добавяне на емпаглифлозин 10 мг за 90 дни. Постигането на тази цел е предпоставка за получаване на нова информация, която да подпомогне клинициста. Задачите са поставени ясно и конкретно, за да разрешат планираната цел. Постижими са.

Дизайнът на проучването не е коректно учотнен, не става ясно дали проучването е проспективно или ретроспективно. Групата от 50 пациенти със ЗД тип 2 и СНзФИ е от контингента на УМБАЛ „См. Марина“, но не е уточнено дали са хоспитализирани или амбулаторни. Въпреки това проучването е базирано на използване на съвременни диагностични методи, разработено е върху богат клиничен материал. Информацията е систематично подредена, използваните методи за обработка и представяне на резултатите дават ясна представа за постигнатото.

За осъществяване на поставените задачи авторът използва богат набор от методи: клинични методи, ЕхоКГ с всички подробно описани параметри, ехография на бъбреци, 6-минутен тест с вървене, лабораторни изследвания – нива на NT-proBNP, промени в артериалното налягане и сърдечната честота, промени в телесното тегло, проследяване на бъбречната функция. Авторът е използвал достатъчен брой методи за един

съвременен статистически анализ, които правилно са прилагани в зависимост от вида на променливите и типа им разпределение.

В раздела „Резултати“ има някои обширни пояснителни бележки, които би трябвало да са в раздел „Методи“. Получените резултати са правдоподобни и в основата си. Не всички са статистически значими или достоверни, което вероятно произтича от неголемия брой изследвани пациенти. Но всички са достатъчни за направените изводи.

Обсъждането на резултатите е направено в общоприетият формат, с дискусия в контекста на международните проучвания по темата. Тук недостатък на дисертационния труд е относително малкият обем на раздела, 6 стр., някои от резултатите биха могли да бъдат дискутирани по-задълбочено.

Въз основа на получените резултати авторът прави своите изводи с оригинален и потвърдителен характер. Заключениета са логични, 5 на брой, но не съвпадат напълно с поставените задачи. Авторът отбелязва 3 съществени приноса на дисертационния труд:

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 инхибитор на SGLT2 рецептори-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 натоварване при диабетици на терапия с емпаглифлозин.

Приложени са 6 научни активности на автора – публикации и участия в научни форуми, свързани с темата на дисертационния труд, от които 4 на български език и 2 на английски език.

Забележки към дисертационния труд:

1. Обзорът е твърде голям за обема на представения труд и заема около 87%
2. Дискусията на резултатите заема около 8%, което е недостатъчно.
3. Някои методи (например 6-минутният тест с вървене) са крайно недостатъчно обяснени и неправилно изследвани и интерпретирани.
4. В обзора са използвани предимно копирани от англоезични източници фигури, които би могло да бъдат адаптирани и преведени на български език. В заглавията на фигурите не е посочен оригиналният им автор и няма уточнение за авторски права!
5. Таблиците и фигурите, поясняващи резултатите не са добре представени, предават директно статистическите таблици и не са съобразени с нужното представяне при научна работа.
6. Заключениета не съответстват напълно на поставените задачи.
7. Има разминаване в текстовете, представящи целите и задачите в автореферата и дисертационния труд. Липсват първите представителни страници на дисертационния труд, който започва директно със „Съдържание“.

8. В дисертационния труд има редица граматични и стилистични грешки. Не е добре форматиран по изискванията за представяне на научен труд.

В заключение считам, че темата е особено актуална, дава нова информация върху проблема, но дисертационният труд изисква допълнителна работа – допълване на описанието на използваните методи, подобро графично представяне на резултатите, по-задълбочено и обширно интерпретиране и обсъждане на резултатите, поправка на граматичните и стилистични грешки.

Предлагам на почитаемото Научно жури да гласува отрицателно за присъждане на д-р Д-р Антон Леваневски Динков образователната и научна степен “доктор” по научната специалност “Вътрешни болести”,

17.05.2021г

Доц. Милена Енчева, дм