

РЕЦЕНЗИЯ

**от доц. д-р Атанас Ангелов Атанасов, д.м.
Първа Катедра по Вътрешни болести, УС по кардиология
при Медицински университет – Варна
Началник на Първа клиника по кардиология с ИКО
в УМБАЛ „Св. Марина”**

на дисертационен труд за придобиване на
образователна и научна степен „ДОКТОР“
в Област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт
Професионално направление 7.3. Фармация, Научна специалност
„Токсикология”

на тема:

**„Фармакотерапевтично проучване, потенциални странични и
токсични ефекти на кардиоактивни медикаменти при лечение на
хоспитализирани пациенти с хронична сърдечна недостатъчност”**

на Маг. фарм. Надежда Руменова Хвърчанова
докторант на самостоятелна подготовка
към Катедра „Катедра по фармакология, токсикология и
фармакотерапия”, Факултет „Фармация“
при Медицински университет – Варна

Научен ръководител: доц. д-р Мариета Георгиева, д.м.

Със заповед N: P-109-385/27.06.2018 г. на Ректора на МУ Варна съм избран за член на научното жури и съответно със заповед N: P-109-419/13.07.2018 г. съм определен за официален рецензент по процедурата за придобиване на образователната и научна степен „Доктор” с кандидат маг. фарм. Надежда Руменова Хвърчанова.

Кратки данни за професионалното развитие и квалификация на докторанта: маг. фарм. Надежда Руменова Хвърчанова е завършила Ивано-Франковски национален медицински университет в Украйна през 2009 г. През 2011 г. се дипломира като магистър фармацевт в Фармацевтичен факултет при Медицински университет Пловдив. От

2013 г. е асистент в Катедра Предклинична и клинична фармакология и токсикология, Факултет Фармация при Медицински университет – Варна. Провежда упражнения по фармакология и токсикология със студенти по фармация.

Значимост на темата: Сърдечната недостатъчност (СН) е крайна фаза в еволюцията на всички сърдечни заболявания и главна причина за заболяемост и смъртност. Значимостта на проблема се определя от мащаба на разпространение, лошото качество на живот и високата смъртност на болните със СН и икономическата тежест за обществото. В страните от Европейския съюз болните със СН са над 15 милиона. Честотата на заболяването сред цялото население в развитите икономически страни е от 1% до 2%. В България над 140 000 души живеят с тази диагноза и тя е причина за смърт при над 20 000 лица/годишно.

Прогнозата на СН се подобри през последните години благодарение на лечението с няколко основни класа медикаменти: ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС) блокери - АСЕ инхибитори и ангиотензин-рецепторни блокери; минералкортикоидни антагонисти; бета блокери и ивабрадин. Те обикновено се използват в комбинация с диуретик, назначаван за облекчаване на симптомите и признаците на белодробен и системен застой. В зависимост от подлежащата патология на СН, както и от съпътстващите заболявания има и други медикаменти които се използват при лечението: калциеви антагонисти; метаболитно активни антиишемични медикаменти, антикоагуланти, ацетилсалицилова киселина и статини.

Наличието на много съпътстващи заболявания при болните със СН създава предпоставка за непоносимост, нежелани странични ефекти или токсични въздействия. Това превръща терапията на хроничната СН в сложен процес.

Друго предизвикателство при лечението на СН е придържането към препоръките на Европейското кардиологично дружество и Американската кардиологична асоциация. Проучванията показват, че е налице благоприятна тенденция на нарастване на относителния дял на болните лекуващи се според препоръките, но все още употребата на някои класове медикаменти е под оптималната. Една от възможните причини е страхът от настъпване на нежелани странични ефекти или токсични въздействия. Доброто познаване на ефектите върху сърдечно-съдовата система и други органи, възможните странични ефекти и контраиндикациите за приложение на

медикаментите може да неутрализира в известна степен този страх и съответно да подобри медикаментозния комплайнс.

В България липсват системни проучвания при пациенти със СН, които да анализират как се променя честотата на употреба на препоръчваните медикаменти в зависимост от придружаващите заболявания и наличието на относителни и абсолютни контраиндикации за приложението им.

Структура на дисертационния труд: Дисертационният труд е оформен според изискванията на 113 страници и е онагледен с 17 фигури и 47 таблици. Дисертацията е добре балансирана и включва въведение и литературен обзор (35 страници), цел и задачи (1 страница), материал и метод (3 страници), собствени резултати (33 страници), обсъждане (8 страници) изводи и приноси (2 страници). Библиографията съдържа общо 269 източника, от които 11 на кирилица. Авторефератът е структуриран според изискванията и включва 15 фигури и 33 таблици.

Литературен обзор: Литературният обзор показва много добра осведоменост на автора по темата. В първата на част на обзора е представена информацията относно епидемиологията и прогнозата на заболяването, както и съвременната дефиниция и класификация на СН. Дисертантката е направила и интересна историческа ретроспекция - как през последния един век е била дефинирана СН от различни автори. Отделено е специално място на класификацията на СН според фракцията на изтласкване (ФИ) на лява камера. Разгледани са основните етиологични причини за възникване на СН и факторите, водещи до обостряне на съществуваща СН с редуцирана и съответно запазена ФИ. В отделна глава са разгледани основните сърдечни и несърдечни коморбидности при хроничната СН. Коморбидностите увеличават заболяемостта и смъртността при СН. Макар че, повече от половината от болните със СН в реалния живот са жени, техният относителен дял в рандомизираните клинични проучвания е по-нисък. Съществуват сериозни различия в честотата на коморбидностите между двата пола.

Във втората част на литературния обзор детайлно е разгледано фармакологичното лечение на СН, като ясно са дефинирани разликите между двата варианта на СН в зависимост от ФИ на лява камера. Разгледани са основните класове медикаменти като е отделено специално място на противопоказанията за приложение и

основните нежелани реакции. Особено внимание е отделено на хиперкалиемията, тъй като приложението на някои от основните класове медикаменти се асоциира с повишен риска за появата и. Авторът представя информация и за някои медикаменти, които не са първа линия при лечението на СН, но имат често приложение при тези болни и следва да се познават ефектите и рисковете при употребата им. В края на литературния обзор дисертантката обсъжда проблема за придържането към препоръчаната от ръководствата терапия на СН. Представят се данни от проучвания и регистри относно динамиката в употребата на основните класове медикаменти през последните две десетилетия. Обсъждат се възможните причини за забавеното въвеждане на препоръките в практиката. Едни от тях са фокусирането на лекаря върху облекчаването на симптомите, а не върху намаляването на смъртността, както и страхът от нежелани лекарствени ефекти. От значение е нарастващият дял на болни със СН и множество съпътстващи заболявания, което допълнително усложнява процеса на лечение.

Цел и задачи: Основна цел на научната разработка е: Проследяване на прилаганото медикаментозно лечение при пациенти със СН. Проследяване на връзката между съпътстващите заболявания и рисковете при медикаментозното лечение. Проследяване на спазването на европейските препоръки за лечение на СН. За постигането на тази цел са поставени пет задачи.

Материал и метод: За решаване на поставените задачи са анализирани ретроспективно 535 болни със СН II-IV функционален клас, които са били лекувани и изписани от Клиниката по вътрешни болести на УМБАЛ „Св. Марина” за петгодишен период 2010-2014 г. Наблюдението включва анализ на демографски показатели, ФИ на лявата камера, съпътстващи заболявания, прилагани медикаменти, противопоказания за тях и нежелани ефекти. При всички участници са анализирани показателите: скорост на гломерулна филтрация (GFR) и серумен калий. Анализирано е приложението на основните класове медикаменти в зависимост от пола и вида на СН. За интерпретация на данните са използвани съвременни методи за статистическа обработка като дисперсионен анализ (ANOVA), корелационен анализ и други.

Резултати и обсъждане:

В изследваната популация се установява по-висок относителен дял на пациентите от женски пол. И при двата пола делът на болните със СН със запазена ФИ е по-голям. Анализът на основните коморбидности показва, че хроничното бъбречно заболяване е най-често срещаната коморбидност, последвано от артериалната хипертония и захарния диабет. Повече от половината пациенти с ХСН (56.3%) са с умерено до тежко хронично бъбречно заболяване. Висок е относителният дял и на пациентите с анемия. В сравнение с мъжете при жените значимо по-често се установява нарушена бъбречна функция. Това е валидно и за двата варианта на СН според ФИ на лява камера. Липсват съществени разлики при разпространението на артериалната хипертония и захарния диабет, въпреки че се отчита тенденцията жените да са по-често с тези заболявания. С изключение на артериалната хипертония, не се отчитат значими разлики в честотата на изследваните коморбидности при болните със запазена и редуцирана ФИ. Артериалната хипертония е по-честа сред лицата със СН със запазена ФИ като това е за сметка преди всичко на високата и честота сред болните от женски пол. В обсъждането авторът прави сравнение на получените резултати с данните от големи проучвания и регистри. Наблюдаваните различия между двата пола са установени и от други автори.

Анализът на медикаментозното лечение показва, че значителна част от пациентите с хронично бъбречно заболяване приемат медикаменти, които потенциално могат да повишат нивото на серумния калий: РААС-блокери - 70.8%; минералкортикоидрецепторни антагонисти (МРА) – 34.2%%. Всеки четвърти болен с хронично бъбречно заболяване е приемал тези лекарства в комбинация (РААС-блокери + МРА). Малък е относителният дял на пациентите с хронично бъбречно заболяване, които са били и с данни за хиперкалиемия (2.2%). Значителна част от тях обаче са приемали РААС-блокери (91.7%) и почти всеки десети съответно МРА (8.3%). В обсъждането дисертантката дава данни за две нови калий-свързващи средства, чийто ефект е изследван в няколко проучвания. Очаква се въвеждането на тези лекарствени средства да осигури поддържането на нормокалиемия и по този начин да позволи безопасен прием на медикаментите блокиращи РААС.

Анализът на предписването на основните класове медикаменти, разгледани според ФИ на пациентите показва, че липсва еднородна тенденция в употребата им през наблюдавания петгодишен период. За

2010 г. РААС-блокери и бетаблокери са предписвани значимо по-често при лицата със СН със запазена ФИ. През следващите години тази, неотговаряща на съвременните препоръки за лечение, тенденция се обръща в обратна посока. Употребата на тези класове, които са фундамента на лечението на систолната СН, нараства при болните със редуцирана ФИ без да се достигне до статистическа значимост. През наблюдавания период се увеличава приложението на МРА, като през 2014 г. болните с редуцирана ФИ значимо по-често приемат този клас медикаменти, което съответства и на съвременните препоръки. За петгодишния период при болните със запазена ФИ се наблюдава тенденция за постепенно намаляване употребата на тези три класа медикаменти, за които липсват сигурни доказателства, че носят ползи при този тип СН. Очаквано бримковите диуретици са най-често предписваните лекарства, независимо от ФИ на лява камера. Анализът на интегрирането на ивабрадин в лечението на пациентите, за които той е препоръчан ($СЧ \geq 70$ удара/минута и $ФИ \leq 35\%$) показва сравнително висока използваемост от 66%.

Установяват се много различия в приложението на лекарствените средства в зависимост от ФИ на лява камера и пола на пациентите. Минералкортикоидрецепторните антагонисти са предписвани значимо по-често при СН с редуцирана ФИ, а РААС-блокери значимо по-рядко. Основните препоръчани медикаменти за лечение на систолна СН са предписвани по-често при жените в сравнение с мъжете, с достигане на статистическо ниво на значимост при РААС-блокери. В обсъждането дисертанката прави сравнение на получените резултати с данните на други автори. Според много от тях мъжете със СН значимо по-често провеждат лечение с препоръчаните класове медикаменти. Обсъдени са възможните причини за тези разлики между двата пола. Според дисертанката някои разлики във фармакокинетичните показатели на тези лекарствени средства при жени и мъже могат да бъдат от значение.

Дисертанката анализира противопоказанията за приложение на основните класове медикаменти като потенциална причина за непредписването им. По този начин се установява какво е реалното придържане към актуалните европейските препоръки за лечение на СН с редуцирана ФИ. Установява се, че при всеки четвърти болен липсва лечение с РААС-блокери и МРА, въпреки липсата на контраиндикации. Удовлетворяващ е фактът, че по време на петгодишния анализиран период постепенно се намалява относителният дял на болните без противопоказания, които не

получават препоръчваните медикаменти. Сравнението с данните от европейските регистри показва, че на този етап делът на лицата неприемащи препоръчваната медикаментозна терапия в България е по-голям.

Изводи: Изводите отговарят на поставената цел и задачи. Добре са формулирани и логично изведени от получените резултати.

Приноси: Предложените приноси са с потвърдителен характер, като най-съществените от тях са:

- Проучена е фармакологичната терапия и коморбидността при 535 хоспитализирани болни със СН със запазена и редуцирана ФИ за период от пет години.
- Оценено е придържането към лечението на СН според европейските препоръки в динамика за петгодишен период като е извършена корекция в зависимост от наличието на коморбидности и противопоказания.

Критични бележки:

1. Проблемът за коморбидностите при болните със СН е особено актуален и би следвало в анализа да се включат и други чести и важни съпътстващи заболявания като предсърдно мъждене (показание за лечение с дигоксин, чиято употреба се обсъжда в дисертационния труд), преживян мозъчен инсулт и др.
2. Проведеният анализ на приложението на медикаменти като ацетилсалицилова киселина, статини и триметазидин се обезсмисля поради липсата на данни относно етиологията на СН и коморбидности като мозъчно-съдова болест. Тези лекарствени средства са показани при исхемична болест на сърцето, а статините и при захарен диабет. За ацетилсалициловата киселина възможно показание е също и преживеният исхемичен мозъчен инсулт.
3. На различни места в текста са налице лексикални неточности или се употребяват стилово неподходящи термини. Приемам, че това е свързано с липсата на достатъчно публикационен опит от дисертанта.

Публикации и научни съобщения във връзка с дисертационния труд: Във връзка с дисертационния труд са представени 4 публикации в реферирани български списания и 5 участия в научни форуми.

Заклучение: Дисертационният труд на маг. фарм. Надежда Хвърчанова третира много актуален проблем в кардиологията и в частност фармакотерапията на СН. Много прилежно са събрани данните при голям брой пациенти със СН и са анализирани различията в медикаментозното лечение в зависимост от пола и вида на СН. От особено значение за реалната клинична практика са получените данни касаещи придържането към актуалните европейски препоръки за лечение на СН. Направените критични бележки могат да се разглеждат по-скоро като пожелание към дисертантката да продължи своята научна работа в полето на кардиологичната фармакотерапия. Дисертационният труд на маг. фарм. Надежда Хвърчанова отговаря на изискванията за присъждане на образователната и научна степен „Доктор”. Това ми дава основание уверено да предложа на уважаемото научно жури да гласува положително за присъждане на научната степен „Доктор” на маг. фарм. Надежда Хвърчанова.

15.08.2018.

Варна

Рецензент:

доц. д-р Атанас Ангелов, дм

