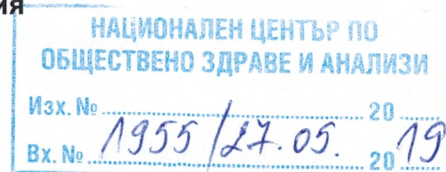


СТАНОВИЩЕ

Във връзка с дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен

“ДОКТОР” на тема: **Медико-Социална значимост
на Фамилната хиперхолестеролемия**

в България



Автор на дисертацията:

Д-р Д-р Светослав Валентинов Ценов , докторант на свободна подготовка по научната специалност „Социална медицина и здравен мениджмънт“ в Дирекция „Промоция на здраве и превенция на болести“ при Национален център по обществено здраве и анализи към Министерството на Здравеопазването.

Научни ръководители: Проф. д-р Пламен Димитров, д. м.; Доц. маг. фарм. Евгени Григоров, д. м.

Член на Научното жури, изготвил становището –

проф. д-р Арман Шнорк Постаджиян, дм, УМБАЛ Света Анна, Медицински Университет, гр София

Становището е изготвено според Закона за развитие на академичния състав (ЗРАС), Правилника за приложение на ЗРАС (ПРЗРАС) и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности (ПУРПНСЗАД) в МУ-София.

Дисертационният труд е обсъден, приет и е насочен за защита от разширен Колегиум на дирекция „Промоция на здраве и превенция на болестите“ към Национален център по обществено здраве и анализи, провел се на 29.03.2019 г. на основание Заповед №РД-137/06.03.2019 г. на Директора на НЦОЗА.

Представеният комплект материали и документи от д-р Светослав Ценов на хартиен и електронен носител е съобразен с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за неговото приложение, по процедура за придобиване на ОНС „доктор“.

Д-р Светослав Валентинов Ценов е роден на 29 декември 1981 год. Завършва Висшето си медицинско образование в МУ- София през 2006 год, а през 2009г. завършва Стопанска академия- Свищов със специалност Икономика. От 2006г започва

работа като Специалист по клинични изследвания ниво II към INC Research, последователно преминава през позициите: търговски представител, Мениджър продукти и продажби Онкология и ревматология (Санофи-Авентис България ЕООД), а от 2010 г. – март 2014 г. е старши ръководител на отделението за лечение- кости, нефрология, диализа и кардиология. Успоредно с това 2013 – 2014 г. е маркетинг директор на Bone франчайз за Централна и Източна Европа. Като такъв има отговорност за разработването и прилагането на стратегията на Bone франчайза в Централна и Източна Европа. От 2014 г. до 2017 г. Д-р Ценов е ръководител цени, достъп и политика към Амджен, България, където участва в Определяне на стратегическото направление за бъдещо развитие на портфейла на Амджен -поточни продукти и продукти по веригата, в България. Ръководител е на екип по пазарен достъп, отношения с правителството и корпоративни въпроси. Отговаря за отношения с правителството– Фонда за лечение, Министерството на здравеопазването, Комисия по здравеопазването, Български лекарски съюз, НПО. През май. От май 2017 г. – декември 2017 г. Д-р Светослав Ценов е Медицински директор на Амджен България. Председател е на работните групи по биотехнологии, остеопороза и оценка на технологиите в областта на здравеопазването на ARPharm. Член е на Борда на ARPharm и на европейската програма за топ мениджъри на Амджен “Horizon”. От м. Януари 2018 – до момента заема длъжността Изпълнителен директор на Астелас България.

Д-р Ценов е изпълнил в срок всички заложи в индивидуалния учебен план задачи и дейности. Успешно е положил изпит за докторантски минимум по специалността и по методология на научното изследване.

През 2017г Европейското дружество по атеросклероза съвместно с Европейското кардиологично дружество публикуват консенсусен документ, обединяващ настоящето ни познание от епидемиологични, клинични и генетични изследвания и недвусмислено показващ патогенетичната връзка между повишени нива на LDL-холестерола и бъдещи атеросклеротични сърдечно-съдови заболявания – миокарден инфаркт, мозъчен инсулт и периферно-съдова болест. Значението на подобен документ за клиничната практика в нашата страна се подчертава от няколко факта:

- ✓ Сърдечно-съдовите заболявания са носител на 62-66% от смъртните случаи в страната, по данни на НЦОЗА към МЗ Р България
- ✓ Извън другите налични рискови фактори, проведените епидемиологични проучвания установяват, че над 50% от индивидите над 18 год възраст имат повишени нива на общ холестерол над 5 mmol/l, а 16-18% над 6.2 mmol/l

- ✓ В страната липсва изграден регистър на индивидите с най-изразени непосредствени нужди – тези с фамилна хиперхолестеролемия и тези с висок или много висок риск за бъдещи съдови инциденти
- ✓ Оценката на проведените терапевтични намеси чрез промяна на начина на живот и фармакологична намеса са ефективни в до 25-30% от случаите и обуславят необходимостта от допълнителни усилия в идентифициране на риска на индивидуалния пациент и разширяване възможностите за скрининг и достъп до ефикасни терапевтични решения с оглед редукция на глобалния СС риск

В страни с изградени традиции в изработването на профилактични програми подобна стратегия е довела до значими успехи в ранното идентифициране на рискови пациенти. Типичен пример в това направление е провеждането на каскаден скрининг при фамилна хиперлипидемия и изграждането на програми за вторична профилактика след преживян атеротромботичен инцидент.

Посочените данни мотивират избора на тема от д-р Ценов - Медико- социална значимост на фамилната хиперхолестеролемия в България. Литературният обзор като систематика и аналитичност при разглеждане на наличната информация представят докторанта като водещ експерт по проблематиката.

Целта на настоящия дисертационен труд е формулирана ясно и точно- проучване и анализиране на определящата роля на тежките форми на дислипидемии върху сърдечно- съдовите заболявания, да се разкрият и систематизират основните проблеми и тенденции свързани с фамилната хиперхолестеролемия, както и да се дефинират научно-практически подходи, с цел подобряване на диагностиката, профилактиката, лечението и проследяването на високо рисковите пациенти. За реализирането ѝ е използвана база данни на 143 пациента, диагностицирани с фамилна хиперхолестеролемия, съгласно критерии за оценка по Dutch Lipid Clinical Network Criteria, от четири областни лечебни заведения в България за интервал от 18 месеца. Основните наблюдавани параметри са следните: възраст, пол, височина, тегло, BMI; анамнеза за хиперхолестеролемия; рискови фактори за развитие на сърдечно-съдово заболяване – диабет, миокарден инфаркт инсулт, периферна съдова болест, тютюнопушене; лабораторни показатели – общ холестерол, LDL, HDL, триглицериди; съпътстващо антилипемично лечение – вид и продължителност; прицелна стойност на LDL и постигането ѝ във времето; наличие на хипертония и евентуално лечение; противопоказания за прием на антилипемично лечение.

В периода 2017-2018 г. е положено началото на регистър на пациенти с фамилна хиперхолестеролемиа в България – първи такъв по рода си за страната. Основна цел на този регистър е проследяване на пациентите в динамика - оценка на рискови фактори, лабораторни параметри, липиден профил и лечение.

Клиничните критерии на Dutch Lipid Network са използвани като определящ критерий за диагностициране на фамилна хиперхолестеролемиа, защото са лесни и бързи за провеждане, а от друга страна включват различни аспекти от диагнозата – анамнеза, включ. фамилна, симптоматика, лабораторни показатели, евентуална генетична диагноза.

Основните резултати от работата на д-р Ценов могат да бъдат обобщени в следните насоки:

- ✓ При диагностицираните пациенти с фамилна хиперхолестеролемиа разпределението по отношение на пола е равномерно, т.е. липсва зависимост между разпространение на фамилна хиперхолестеролемиа и пола на засегнатите индивиди.
- ✓ Преобладават пациентите със стойности на LDL-C между 5 и 10 mmol/l, което съгласно Dutch Lipid Clinical Network Criteria, добавя между 3 и 8 точки в крайната оценка за наличие на диагноза фамилна хиперхолестеролемиа и затвърждава факта, че определящ показател за диагнозата е стойността на LDL-C, в комбинация с минимум още един фактор.
- ✓ По отношение на фамилната анамнеза – 63,6% от пациентите с фамилна хиперхолестеролемиа са с роднина от първа степен с преждевременно сърдечно-съдово заболяване, 42,7% с роднина с хиперхолестеролемиа, и само 2,1% с дете с повишени стойности на LDL. Имайки предвид фамилния характер на заболяването, високия процент на пациенти с доказана фамилна история, потвърждават вероятността за наличие на фамилна хиперхолестеролемиа.
- ✓ При 51% роднини от първа степен са с преждевременна коронарна болест, а при 19,6% с преждевременна мозъчно-съдова болест. Тези резултати потвърждават значимостта на сърдечно-съдовата патология за поставяне на диагнозата, в сравнение с мозъчно-съдовата патология.
- ✓ 135 от 143 пациента с диагностицирана фамилна хиперхолестеролемиа приемат липидопонижаваща терапия. Независимо от това, нито един от

наблюдаваните пациенти, към момента на включване в базата данни не е с постигнати таргетни стойности на LDL-C.

- ✓ На базата на основани на доказателства насоки за превенция е разработен специфичен за заболяването критерий за ефективност - пациенто-години с ефективно лечение (ETPY) - и впоследствие използван в икономически модел, който сравнява добавянето на еволокумаб към SoC (стандарт за здравни грижи) срещу само SoC при пациенти с HeFH. Чрез този анализ се демонстрира клиничната и икономическа стойност на понижаването на LDL-C с еволокумаб от гледна точка на българското обществено здравеопазване.

Извършеният изчерпателен обзор и анализ на информацията за фамилна хиперхолестеролемия показва пряка зависимост между наличието и и риска от развитие и тежестта на сърдечно-съдовите заболявания.

Пациентите с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия са особено уязвими към CVD събития; при липса на лечение вероятността от преждевременна коронарно сърдечно заболяване (CHD) се повишава около 20 пъти. Повечето от тези пациенти не постигат адекватно намаляване на LDL-C въпреки липидо-понижаващата терапия при текущия стандарт за здравни грижи (SoC), което ги поставя в риск за CVD, който е 10 пъти по-висок в сравнение с риска за пациенти без FH при прием на сходни лекарства за понижаване на LDL-C. Инхибирането на пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9) възникна като иновативно терапия за понижаване на LDL-C. Еволокумаб е първият PCSK9 инхибитор, който демонстрира значително намаляване на честотата на сериозните CVD събития и регресирание или стабилизиране на атеросклеротичната плака. Резултатите от проучване при пациенти с HeFH показват, че добавянето на еволокумаб към SoC (т.е. високоинтензивна статинова терапия) води до намаляване на нивата на LDL-C с около 60%.

По темата на дисертацията кандидата е публикувал четири статии. Дисертационният му труд съдържа 155 страници, включващи 29 таблици и 52 фигури. Библиографията се състои от 191 литературни източника, на кирилица и на латиница.

Въз основа на тези факти научната активност в периода на изготвяне на труда се оценява като оптимална.

Заклучение:

В заключение представената дисертация от **Д-р Светослав Валентинов Ценов** съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален

принос в науката и надхвърлят изискванията за присъждане на образователна и научна степен "ДОКТОР". Дисертационният труд показва, че докторантът притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научната специалност, като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане и обсъждане на научно изследване.

На тези основания предлагам на уважаемите членове на Научното Жури да гласуват положително и да се присъди научната и образователна степен „доктор“ по научната специалност „Социална медицина и здравен мениджмънт“ в Дирекция „Промоция на здраве и превенция на болести“ при Национален център по обществено здраве и анализи към Министерството на Здравеопазването, на Д-р Светослав Валентинов Ценов.



10.05.2019 г.

проф. д-р Арман Постаджиян, д.м.

Медицински Университет, София

Член на научното жури