

## Рецензия

От проф. Златка Димитрова Димитрова, дфн, ръководител на УНАЛ по Социална фармация, катедра по Физикохимия, Факултет по химия и фармация при СУ "Св. Кл. Охридски"-София, назначена за Член на НЖ със Заповед № РД-38-593/24.10.2023 год. на Ректора на СУ „Св. Климент Охридски“ проф. дфн А. Герджиков.

Относно: процедура за защита на дисертационен труд на тема: **" Анализ на диагностичните и терапевтичните стратегии при пациенти с артериална хипертония чрез методите за измерване на лекарствената използваемост и рационалната лекарствена употреба на макроравнище в България "** за присъждане на образователната и научна степен **"доктор"** на маг. фармацевт **Стефка Стоянова Стоянова**, редовен докторант към катедрата по Физикохимия, ФХФ, у-т „Св. Кл. Охридски“, София в област на висшето образование 7.Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3.Фармация, по докторска програма "Социална медицина и организация на здравеопазването и фармацията" с научен ръководител: проф. д-р Емил Иванов Христов, дф.

Настоящата рецензия е изготвена в съответствие с изискванията на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и на новия Правилник за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ „Св. Климент Охридски“, Глава II. Придобиване на ОНС „Доктор“ и на научната степен „Доктор на науките“, Раздел III. Условия и ред за придобиване на ОНС „доктор“, както и на основание определянето ми за рецензент на първото заседание на НЖ( протокол от 7.11.2023г.)

**Данни за процедурата.** Със Заповед № PD-20-937/9.07.2020г маг. фармацевт Стефка Стоянова Стоянова е зачислена за редовен докторант в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление 7.3 Фармация, по докторска програма „ Социална медицина и организация на здравеопазването и фармацията“ в катедрата по Физикохимия, Факултет по Химия и Фармация към СУ „Св. Климент Охридски“, считано от 10.07.2020г до 10.07.2023г. Представен е Отчет на докторантката за изпълнението на учебния и научен план за времето на редовната доктуратура, както и Заповед № PD-20- /12.84.2023г за отчисляването ѝ с право на защита на дисертационния ѝ труд поради изтекъл срок след обсъждането му от катедрения съвет и решение за готовността за насочване за публична защита. Папката с документите на докторантката съдържа всички изисквани документи за защита на дисертационен труд от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ „Св. Климент Охридски“.

На първото заседание на Научното жури, което се проведе на 7.11.2023г от 14ч. бяха избрани: председател на научното жури-проф. Златка Димитрова и двама рецензенти: проф. Златка Димитрова Димитрова, дфн и проф. д-р Иван Томов Груев, дм/външен член на НЖ/, а останалите членове на научното жури следва да представят становища. Срокът за представяне на рецензиите и становищата на български и английски език е 5.12.2023г. Въз основа на представените документи от докторантката и научния ѝ ръководител, вкл. Справката за изпълнение на минималните национални изисквания по чл. 26 от ЗРАСРБ, НЖ реши да допусне кандидатката до оценяване и определи дата за публична защита на дисертационния труд на ас. Стефка Стоянова Стоянова 21.12.2023г/четвъртък/ от 14 часа във Факултета по Химия и Фармация към СУ, стая 501.

**Биографични данни и кариерно развитие на кандидата:** маг. фармацевт Стефка Стоянова Стоянова е родена на 21.02.1995г.в г.Ямбол. Завършила е специалност фармация и е придобила ОКС магистър фармацевт през м. ноември 2019г във ФХФ към СУ-София с отличен успех от следването 5,75 и от държавните изпити- отличен 6. След дипломирането си работи като магистър фармацевт в Мултифарм Прима" ЕООД, гр. Ямбол, Аптека Санита - Красимира Шунина ЕООД,

Софармаци 34 ЕООД –София, и от 18.04.2023г -във Фармадвайс ЕООД София, а от 16.10.2023г. след проведен конкурс и избор е назначена като асистент в УНАЛ по Социална фармация в катедрата по физикохимия, Факултет по химия и фармация, СУ„Свети Климент Охридски“ . Като редовен докторант е водила практически занятия със студентите по фармация по фармакоикономика и социална фармация.

През периодите 6.2016 г. – 05.2019г и 6.2022г. – 06.2023г е била член на Факултетния съвет във Факултета по химия и фармация към СУ-София. През периода 2.2017г. – 05.2019г. е избрана за Председател на Факултетния студентски съвет във Факултета по химия и фармация и от 07.2021г. – 08.2023г е външен експерт към Комисията за Оценка на здравни технологии към НСЦРЛП. Владее писмено и говоримо английски и руски език.

**Актуалност и значимост на дисертационния труд.** Артериалната хипертония е социално значимо заболяване, което засяга над 1 милиард души в световен мащаб и е сред най-често срещаните причинители на смърт. В САЩ над 20% от населението има артериална хипертония, като средното систолно налягане е по-високо при мъже в ранна възраст и при жени над 60 години. 65% от болните с АХ са на възраст над 60г. В Европа от АХ страдат 30- 45% от населението. Наблюдава се незначително намаляване на тежестта на заболяването в Западна Европа. В България средно около 2 милиона души са хипертоници. По данни от Евростат за 2017 година, България е на първо място по смъртни случаи, причинени от болестите на органите на кръвообращението (БОК) – 66.4%, а сърдечно -съдовите заболявания са сред основните причинители на смърт – за България това са около 56% от случаите и по този показател страната ни е на първо място в Европейския съюз. Считаю, че дисертационият труд на маг. фарм. Стефка Стоянова Стоянова, редовна докторантка по докторската програма „ Социална медицина и организация на здравеопазването и фармацията” има значима и актуална в научен и практически аспект тема, тъй като анализира и оценява наличността, достъпността и лекарствената използваемост при лечение на неусложнена есенциална артериална хипертония в България, чрез използването на количествени и качествени измерители на национално равнище. Представеният ми за рецензия дисертационен труд е в обем от 124 страници и е онагледен с 19 таблици и 46 фигури. Библиографията включва 189 източници, от които 56 са на кирилица и 133- на латиница.

**Характеристика на научно-изследователската и научно-приложната дейност на кандидата.**

Дисертационният труд е обсъден, приет и насочен за защита от катедрения съвет на катедрата по Физикохимия към ФХФ на СУ„Св. Климент Охридски”. Той е структуриран съобразно изискванията и е написан на ясен, професионален и достъпен език. Литературният обзор е представен в три части: в първата част е извършен анализ на здравния проблем артериална хипертония, включващ определение, история на заболяването и на лекарствата за нейното лечение, класификация на видовете хипертония и на стадияте на хипертонията според нивата на кръвното налягане, рисковите фактори, които увеличават вероятността за поява на болестта, патоанатомичните промени и засегнатите системи и органи при неправилно лечение и настъпили усложнения-сърце, мозък, бъбреци, кръвоносни съдове, хипертонична ретинопатия и др., клиничната картина и се дават епидемиологични данни за разпространението на хипертонията в света, САЩ, Европа, вкл. и в България.

Във втората част на литературния обзор се описват нефармакотерапевтичните и терапевтичните подходи за лечение на социално значимото заболяване артериална хипертония. Нелекарствената терапия се отнася до : промени в начина на живот, ограничаване на солта, умерена алкохолна консумация, прием на по-голямо количество плодове и зеленчуци, поддържане на нормално телесно тегло, спиране на тютюнопушенето, както и редовна физическа активност. В зависимост от тежестта на хипертоничната болест, фармакотерапевтичните подходи са различни.Разгледани са основните пет класа лекарства, които се използват за контрола на артериалното налягане – АСЕ-инхибитори, АРБ, бета-блокери, калциеви антагонисти и диуретици. Съответно, всеки един от

тези класове лекарствени продукти имат специфични показания и противопоказания, които винаги се имат предвид при изготвяне на индивидуалния терапевтичен режим на всеки пациент с артериална хипертония. Представени са алгоритми за лечение на пациенти с неусложнена АХ, с АХ и коронарна артериална болест, с АХ и хронична бъбречна недостатъчност, с АХ и сърдечна недостатъчност с понижена фракция на изтласкване, с АХ и предсърдно мъждене. Извършен е сравнителен анализ на Ръководствата за поведение при АХ, издания на Европейското дружество по хипертония и на Европейското кардиологично дружество през 2013 и 2018г., които са прилагани по време на периода на използваните данни от НЗОК в дисертационния труд-2017-2021г. В актуализирания вариант на ръководството от 2018 година, праговете за лечение са различни в зависимост от таргетната пациентска популация. В него се акцентира върху сериозен мониторинг – измерване на АН и в домашни условия. Освен това стратегиите за лечение трябва да са насочени към предписване на комбинирани терапии, във възможно по-малък брой лекарствени форми, с цел придържане към лечението, което е ключово за подобряване на здравословното състояние на пациентите хипертоници. Очертана е и ролята, както на предписващия, така и на отпускащия лекарствени продукти на пациента. Лекарите и фармацевтите трябва да си сътрудничат за проследяване на резултатите от терапията на техните хипертензивни пациенти и да ги стимулират да се придържат строго към назначения им терапевтичен режим.

В третата част на обзора е извършен ретроспективен систематичен преглед на научни публикации по темата и по ключови думи на дисертационния труд за периода януари 1990-октомври 2020г. От откритите общо 154 научни публикации за 30 годишния период само 3 статии отговарят на заложените критерии, т.е. липсват научни публикации относно епидемиологията и лечението на неусложнената есенциална артериална хипертония, както на национално равнище, така също и в международен аспект, поради което можем да твърдим, че избраната тема на дисертационния труд е слабо проучена и разработването му ще обогати научното познание в тази област.

От обзора ясно проличава добрата професионална информираност на докторантката по обсъжданите въпроси. Доброто познаване на нерешените проблеми определят целта и задачите на дисертационния й труд. Те са добре обосновани и е подбрана адекватна методика за реализиране на изследванията. Докторантката си поставя значима цел: "да извърши анализ на лекарствената използваемост при лечение на неусложнена есенциална артериална хипертония в България, чрез използването на количествени и качествени измерители на национално равнище." Като вторична цел тя оценява получените данни през призмата на рационалната лекарствена употреба като определя съответствието на диагностичните и терапевтични стратегии при пациенти с неусложнена есенциална артериална хипертония със стандартите за лечение, залегнали във валидните за България европейски фармакотерапевтични ръководства. Постигането на тези цели е осъществено чрез разработване на 9 конкретни задачи, които са определени точно и подробно са описани използваните методи и материали за решаването на всяка от тях. Впечатлена съм от коректната оценка на резултатите, тяхното добро нагледно представяне и компетентно обсъждане на основата на публично достъпни данни от регистрите на НЗОК и НСЦРЛП. Позволих си да направя една обобщена таблица за 5-годишния период на проучването на база получените от докторантката данни по години за броя и относителния дял на пациентите от съответните видове ЕАХ, изчислените разходи за МКБ I10 за 1 пациент като отн. дял от БВП на 1 жител и като % от общите разходи на НЗОК за амбулаторно болните, делът на разходите за пациентите с ПАХ на моно продуктите и комбинираните фиксирани ЛП и за дела на неусложнена ПАХ. От нея ясно се вижда, че:

1. Разходите, заплащани за лечение с ЛП на всички пациенти при домашни условия се удвояват за 5 годишния период от около 800 млн лв през 2017 г на 1млрд и 600 млн лв през 2021г, а разходите за лечение на амбулаторни пациенти с ПАХ намаляват от 9,8 млн лв на 7,1 млн лв. Броят на пациентите с ПАХ също намалява от 1,4 млн през 2017г на 1,1 млн през 2021г. и това намаление от

300 000 не се дължи на намалена заболеваемост в резултат на профилактични мероприятия. Не приемам понятието „свободен пазар“, но защо пациентите се насочват към него? Много просто е обяснението- защото НЗОК реимбурсира 100% цената на предписаните ЛП за лечение на МКБ I10 АХ,но не реимбурсира 100% разходите на пациентите с усложнена АХ. Изискването пациентът да получи ЛП срещу личен документ в тесен времеви интервал създава проблем за него като има и други неудобства за пациента. Така напр., ако е предписан ЛП Реновия 10 мг на Berlin-Chemie, в опаковката на който се съдържат 60 табл., пациентът след втория месец трябва отново да чака пред кабинета на личния си лекар за нова електронна рецепта при срок на валидност на електронна рецепта 3 месеца. Ето защо пациентът е принуден да премине на генеричен продукт със същия INN Lercanidipine 10 mg с 30 таблетки в опаковката за да не ходи многократно при личния си лекар за рецепти или ако държи на предписания продукт трябва да си го купи в аптека та на по-висока цена спрямо договорената цена за рецептите на НЗОК.

2. Разходите за МКБ I10 средно за 1 пациент като % от БВП на 1 жител са се увеличили незначително от 0,19% на 0,45% , а като дял от общите разходи за амбулаторното лекарствено лечение са намалели от 1,23% до 0,44% за 5 годишния период.

3.Броят и съответно дялът на пациентите с неусложнена ПАХ също са намалели за изследвания период от 186 000 на 103 000 и съответно от 13% на 9% от всички пациенти с ПАХ у нас, поради което при този нисък относителен дял не е изненадващо,че тази популация от пациенти не е била обект на специално внимание на изследователите, тъй като е напълно логично то да се насочи към тежките усложнения на ПАХ на сърдечносъдовата и отделителната система или и на двете.

Изводите в дисертационния труд произтичат от проведените анализи и от получените резултати и са ясно и точно формулирани като първите три имат констативен характер. Липсват предложения към съответните компетентни органи и институции и препоръчвам на докторантката да ги формулира и адресира с цел преодоляване на констатираните несъответствия с нормативните изисквания в страната.

**Основни научни и научно- приложни приноси.** В най-обобщена форма по моя преценка приноси те на дисертационния труд на маг. фарм. Стефка Стоянова Стоянова са следните:

● **Приноси с оригинален характер:**

1. За първи път е направен систематичен преглед на научни публикации по стандарт PRISMA за оценка на диагностичните и терапевтични стратегии при пациенти с артериална хипертония за 30 г период в международни и националната бази данни.

2. Извършен е анализ на терапевтичните стратегии при пациенти с артериална хипертония чрез измерване на лекарствената изпользваемост/в стойности(лв), натурални(брой опаковки) и относителни (ДДД/1жител/1година или ДДД/1000ж/година) показатели/.

3. Проведен е ретроспективен сравнителен анализ между епидемиологични и реимбурсни данни за оценка на профилактиката и ефективността на лечение на пациенти с АХ. Проучването използва реимбурсни данни на НЗОК за рационализиране на лекарствената терапия на пациенти с АХ.

● **Принос с методичен характер** представлява разработената оригинална постановка за оценка на връзките между ефективна профилактика, своевременна диагностика, научно обосновано лечение, реимбурсиране, разход-ефективни терапии и здравен резултат чрез измерване на лекарствената изпользваемост ( в количествени параметри).

● **Приноси с научно-приложен и потвърдителен характер:**

1. Проучването обогатява познанията на медицинските специалисти (лекари и фармацевти) за практическо приложение на лекарствената изпользваемост и рационалната лекарствената употреба при лечение на социално значими заболявания.

2. Проучването разкрива влиянието и възможностите, чрез законово закрепени мерки в системите за ценообразуване и реимбурсиране, да се въведат изискванията за рационална лекарствена употреба на национално равнище.

3. Проучването показва наличие на някои регулаторни проблеми при утвърждаването и прилагането в реалната практика на фармакотерапевтичните ръководства от националните компетентни органи за лечение на различни групи заболявания., в т.ч. и АХ.

Дисертационният труд обогатява българската фармацевтична литература и поражда идеи за нови аналогични бъдещи проучвания по темата. Докторантката представя добре оформен дисертационен труд, който е структуриран правилно и синтетично отразява най-важните резултати от проучванията в съответствие с поставените цели и задачи. Авторефератът съдържа кратко описание на основните проучвания, изводите и приносите на дисертационния труд.

**Отражение на научните публикации на кандидатката в специализираната научна литература**

По темата на дисертационния труд са представени **2 публикации**, публикувани в научни издания, реферирани и индексирани в **световноизвестни бази данни с научна информация** (Arch Balk Med Union and Journal of Generic Medicines) и **5 публикации и доклади**, публикувани в нереферирани списания с научно рецензиране или публикувани в редактирани колективни томове. От общо представените 7 публикации и доклади, докторантката е първи автор в 4 от тях.

Справка на докторантката Стефка Стоянова Стоянова за изпълнение на минималните национални изисквания по чл.26 от ЗРАСРБ включва 117,80 точки, т.е. **тя ги надхвърля**.

**Заключение.** Докторантката ас. маг. фарм. Стефка Стоянова Стоянова представя дисертационен труд, посветен на актуален и значим за нашето здравеопазване проблем. Резултатите от проведените изследвания в дисертацията и тяхната интерпретация са на добро научно ниво, те са публикувани в специализираната литература и са докладвани на фармацевтични научни форуми. Дисертационният труд е оригинален медико-социален анализ и съдържа научни и научно приложни резултати, които представляват съществен принос във фармацевтичната наука. Той показва, че кандидатката притежава задълбочени теоретични знания по научната специалност и способности за самостоятелни научни изследвания. Дисертационният труд изпълнява всички изисквания на ЗРАСРБ, на ППЗРАСРБ и на Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ „Св. Климент Охридски“ за придобиване на ОНС „доктор“. Давам своята положителна оценка на дисертационния труд и напълно убедено ще подкрепя присъждането на ОНС „доктор“ по фармация на Стефка Стоянова Стоянова по докторска програма „Социална медицина и организация на здравеопазването и фармацията“ като гласувам с „Да“.

29.11.2023г  
София

Рецензент:.....  
/проф. Зл. Димитрова, дфн/