

130/25.09.18)

Становище

от Акад. проф. Д-р Иван Миланов, дмн

На основание чл. 4, ал. 2 от Закона за развитие на Академичния състав в Република България; чл. 2, ал. 2 от Правилника за прилагането му; чл.5, ал. 2 във връзка с чл. 73, ал. 2 от Правилника за условията и реда за придобиване на научните звания и заемане на академични длъжности в МУ – София /изм. с Решение на Академичен съвет от 06.06.2017 г./ и съобразно Заповед № РК 36-1256/ 23.07.2018 г. на Ректора на Медицински Университет, София съм избран за член на Научното жури със задача да представя **становище относно:**

Дисертационния труд на д-р **Елена Бориславова Чорбаджиева**, докторант на самостоятелна подготовка към Катедрата по неврология, Медицински факултет, МУ, гр. София на тема: **”Лечение на пациенти с късна Паркинсонова болест с леводопа/карбидопа интестинален гел”**, за присъждане на научната и образователна степен **„Доктор”**

Д-р Чорбаджиева е родена на 20.02.1983 г. в гр. Кърджали. Завършва висше медицинско образование през 2008 г. в Медицински Университет гр. София. От 2009 до 2013 г. специализира нервни болести в УМБАЛНП „Свети Наум”, София. През 2013 г. придобива специалност по Неврни болести. От 2015 г. е преподавател - асистент по нервни болести в Катедрата по неврология при Медицински университет, София. Владее писмено и говоримо английски език. Член е на Български лекарски съюз, Българско дружество по неврология, Асоциация двигателни нарушения и МС, Българско дружество по главоболие и болка, European Academy of Neurology, Movement disorders society. Секретар е на Асоциация двигателни нарушения и МС и на сп. Двигателни нарушения.

Дисертационният труд е посветен на един социално значим и актуален проблем – лечението на пациенти с късна Паркинсонова болест в България. Този контингент до сега не е бил обект на научно изследване от други изследователи в нашата страна. В България допреди няколко години не бяха налични терапии за справяне с последствията на късната Паркинсонова болест. От края на 2009 г. у нас е въведено парентералното лечение с леводопа/карбидопа интестинален гел, което е едно от трите възможности за ефективно повлияване на симптомите и усложненията на късната Паркинсонова

болест наред със субкутанното приложение на апоморфин и дълбоката мозъчна стимулация. В своя дисертационен труд д-р Чорбаджиева обобщава осем годишния опит от приложението на гела.

Представеният ми за становище дисертационен труд е написан на 185 машинописни страници и е структуриран по общоприетия начин: въведение – 2 стр., литературен обзор – 50 стр., цел и задачи – 1 стр., описание на клиничния контингент и използваните методи – 13 стр., собствени резултати – 45 стр., обсъждане на резултатите – 20 стр., изводи и приноси – 2 стр., списък с публикации на докторанта – 1 стр., библиография – 28 стр. (357 литературни източника, от които 9 на български език), 4 приложения – 11 стр.

Литературният обзор започва с общи данни касаещи епидемиология, етиология и патогенеза на Паркинсоновата болест, класификация и основни симптоми. Следват диагностични критерии и диференциална диагноза на заболяването, както и някои усложнения от страна на автономната нервна система. Основният акцент в обзора е върху терапевтичните възможности и стратегии при лечение на ранните и късните етапи на заболяването. Тази част на обзора е представена изключително подробно, задълбочено и целенасочено. Най-голямо внимание е обърнато на прилагането на леводопа/карбидопа интестиналния гел, което е и тема на дисертационния труд.

Заключението на литературния обзор обосновава насочва към необходимост от провеждане на задълбочено проучване на ефективността и безопасността на лечението с ЛКИИ при българските пациенти.

Целта и задачите са ясно дефинирани и са логично следствие от литературния обзор.

Следващата глава е посветена на контингента пациенти. Той включва 126 пациента с клинично сигурна диагноза идиопатична Паркинсонова болест, съобразно критериите на UK brain bank и Националния консенсус за диагностика и лечение на Паркинсоновата болест. Пациентите са разпределени в няколко групи: 71 пациента, лекувани с леводопа/карбидопа интестинален гел, на първия ден от започване на лечението и една година по-късно (от два центъра: МБАЛНИИ “Св. Наум” и УМБАЛ “Александровска”). От тези 71 пациента, 10 са от Медицински университет в гр. Хановер, Германия; Контролна група от 55 пациенти с късна ПБ на перорална терапия. Контролната група включва пациенти преминали на стационарно лечение в клиниките на

УМБАЛНП “Св. Наум”. Проучването е ретроспективно-проспективно като всички участници са подписали Информирано съгласие.

Използвани са разнообразни методики: клинични, скали и въпросници, инструментални, лабораторни, статистически.

Резултатите са показани в 39 таблици, 30 фигури и 4 приложения. За по-голяма яснота и по-прецизно представяне са разделени в три подраздела: съпоставка група-контрола; сравнение на групата с леводопа/карбидопа интестинален гел при първи ден на започване на лечението и една година след това; полиневропатни увреждания, нива на витамин В₁₂, фолиева киселина и хомоцистеин, нервна проводимост, странични ефекти на терапията с леводопа/карбидопа интестинален гел и PEG- системата.

При съпоставка на ЛКИГ група с контролна група се отчита голямата продължителност на заболяването, изразените двигателни флукуации, дискинезии и напредналата инвалидизация при двете групи пациенти. От немоторните симптоми най-често се наблюдават безсъние, депресия, констипация и болкови синдроми.

При анализът на пациентите от ЛКИГ група в началото на лечението и една година след това се отчита сигнификантно подобрене на двигателните способности, намаляване на тежестта и продължителността на двигателните флукуации и дискинезии, подобряване на някои немоторни симптоми и като цяло подобрене в качеството на живот.

В третия подраздел се дискутират страничните ефекти от приложението на медикамента, нива на Вит. В₁₂, фолиева киселина и хомоцистеин, нарушения в нервната проводимост и някои усложнения на PEG- системата. Като най-често срещани странични явления от това лечение се наблюдават полиневропатия, загуба на тегло, зрителни халюцинации, дискинезии, ортостатична хипотония. При пациентите с полиневропатни увреди се препоръчва субституираща терапия с вит. В₁₂ и фолиева киселина. При повечето от болните се отчита намаляване на стойностите на вит. В₁₂ и фолиева киселина след стартиране на терапията във връзка с метаболитното преобразуване на леводопа до допамин.

Въз основа на резултатите д-р Чорбаджиева е формулирала 13 извода. Според мен най-важният е, че приложението на ЛКИГ води до значително намаляване до пълно изчезване на двигателните флукуации. Също така се постига значително увеличаване на “on” периода, намаляване на

продължителността на "off" периода, намаляване на тежестта и продължителността на дискинезиите, подобрене на някои немоторни симптоми и като цяло повишаване на качеството на живот.

Докторантката изтъква 7 приноса, които са правилно разделени на научно-теоретични и научно-приложни. За първи път у нас се извършва клинично проучване за лечение на пациенти с късна Паркинсонова болест с иновативен за страната метод. За първи път се разглеждат и страничните явления от перкутанната ендоскопска гастростома и връзката им с лечението и състоянието на болните като не се отчитат сериозни и застрашаващи живота на пациентите. За първи път у нас д-р Чорбаджиева изследва нервната проводимост и амплитудата на АП на двигателни и сетивни нерви при болни на лечение с ЛКИГ, нива на витамини и хомоцистеин и се търси връзка с полиневропатен синдром. За първи път се търси корелация между нивата на витамини и хомоцистеин със страничните ефекти от лечението с ЛКИГ в късния стадий на ПБ.

Към дисертацията е приложен автореферат, в който са отразени най-съществените елементи от цялостната работа на д-р Чорбаджиева.

Във връзка с дисертацията д-р Чорбаджиева е представила списък с 6 реални публикации (1 в международно списание с Импакт фактор) и 3 участия в национални конгреси и конференции.

В заключение: дисертационният труд на д-р Чорбаджиева е оригинален и е изцяло нейно дело. В него тя излага един актуален, социално значим и съвременен проблем за лечението на пациентите в късна фаза на Паркинсонова болест. Изградила е цялостен модел за поведение при тези пациенти, подбора на подходящите болни, терапевтичните стратегии, очакваните резултати и странични ефекти от лечението и ПЕГ- системата. Докторантката притежава задълбочена литературна осведоменост, възможности да формулира правилно работна хипотеза, цел и задачи и да анализира получените резултати.

Всичко това ми дава основание да дам своето **положително становище** и да препоръчам на членовете на научното жури да гласуват положително за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ на д-р Чорбаджиева.

19.09.2018

гр. София

Акад. проф. Д-р Иван Миланов, дмн

