

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Яворского Александра Николаевича на диссертацию Соловьевой Анны Петровны на тему «Клинико-экономическое обоснование и оценка риска применения препаратов ботулотоксина А при лечении синдрома спастичности у детей с детским церебральным параличом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология, 3.1.24 Неврология

Болезни нервной системы, по данным литературы, являются одной из основных причин первичной инвалидности у детей. Ведущей патологией является детский церебральный паралич (ДЦП), частота которой составляет 2-2,5 случаев на 1000 детей. Спастическая форма детского церебрального паралича является самым распространенным и наиболее тяжелым проявлением этого заболевания. Коррекция спастичности с применением лекарственных препаратов у детей с ДЦП стала возможной только в последние десятилетия 20 века. В настоящее время в педиатрической практике широко используются препараты ботулинического токсина типа А (БТА), которые являются эффективным и безопасным методом лечения локальной и регионарной спастичности. Потребность в реабилитации детей с ДЦП возникает с первых дней или недель жизни и продолжается до достижения взрослого возраста. Заболеваемость ДЦП оказывает ощутимое влияние на затраты в системе медицинского обслуживания.

Применение препаратов ботулинического токсина типа А для терапии локальной спастичности при ДЦП подтверждено рядом рандомизированных клинических исследований с уровнем доказательности класса А. Данные доказательной медицины на основе клинических исследований далеко не всегда могут помочь в решении вопроса о превосходстве одного лекарственного препарата перед другим, особенно если речь идёт о близких

по фармакологическим свойствам препаратах, относящихся к одному классу. Поскольку различия между близкими по свойствам препаратов могут быть минимальными, для выявления их может потребоваться включение в рандомизированные клинические исследования огромного количества больных, причём успех в выявлении таких различий вовсе не гарантирован. Одним из вариантов для решения проблемы рационального выбора препарата в таком случае может стать внедрение современных моделей исследований реальной клинической практики. Четкой позиции в отношении доказательности данных исследований у регуляторных органов пока нет, но имеются во всем мире рамочные подходы к их проведению. При этом отмечается, что данные исследования актуальны как для исследований безопасности применения препаратов, так и для изучения их сравнительной эффективности и экономической целесообразности их использования в составе комплексных технологий здравоохранения. Отсутствие надежных данных по прямому сравнению эффективности и безопасности близких по действию, но не являющихся биоаналогами препаратов БГА, высокая стоимость комплексной терапии пациентов с ДЦП и социальная значимость данного заболевания стали определяющими факторами для проведения исследования диссертанта.

Таким образом, учитывая практическую необходимость в подобных исследованиях для оптимизации терапии ДЦП с учетом эффективности применяемых методов лечения, возможных факторов риска и осложнений течения заболевания, а также структуры затрат и планирования бюджета при выборе того или иного препарата, актуальность темы диссертационной работы А.П. Соловьевой и ее научно-практическая значимость не вызывает сомнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Целью исследования диссертанта было на основании ретроспективного анализа дать сравнительную клинико-экономическую оценку эффективности и безопасности применения препаратов ботулинического токсина типа А

Ботокс[®], Диспорт и Ксеомин[®] в комплексном лечении синдрома спастичности у детей с ДЦП.

Достоинством работы является четкость изложения материала, продуманный дизайн исследования с описанием процедуры формирования клинической когорты больных, критериев их включения и не включения в исследование. Результаты диссертационной работы документированы полноценным количеством рисунков и таблиц, что облегчает восприятие материала. Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на достаточном количестве обследованных пациентов с ДЦП и проанализированы с использованием современных методов клинического обследования и статистической обработки полученных данных. Особый акцент автором сделан на клинико-экономической оценке терапии, получаемой пациентами с синдромом спастичности.

Научные положения и выводы диссертационной работы соответствуют цели и поставленным задачам. Диссертационная работа выполнена на достаточном клиническом материале, высоком методическом уровне с использованием оптимального набора методов статистической обработки материала. Основные научные и практические результаты представлены автором в соответствии с целью и задачами исследования.

Таким образом, научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационном исследовании основаны на корректном обобщении полученных автором результатов, и могут быть признаны в полной мере научно обоснованными.

Достоверность и новизна научных положений, теоретическая значимость диссертационной работы

Представленное значительное и достаточное количество больных (n=169), адекватный дизайн исследования, корректная статистическая обработка полученных результатов и обстоятельного описания, а также достаточный анализ позволяет квалифицировать результаты диссертационной

работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации как вполне обоснованные.

Научная новизна представленной работы заключается в том, что новыми данными на основе рутинной практики по эффективности и безопасности терапии препаратами ботулинического токсина типа А у детей 2-12 лет в результате клинико-экономической оценки установлено отсутствие преимущества определенного препарата ботулинического токсина типа А, что доказало сопоставимость препаратов Диспорт, Ботокс и Ксеомин. Продемонстрирована обратная взаимосвязь между возрастом детей и эффективностью терапии с применением препаратов Диспорт, Ботокс и Ксеомин. Варианты терапии без комплексного лечения в ходе исследования продемонстрировали лучшие показатели эффективности (по модифицированной шкале Эшворта) при наименьших суммарных затратах на 1 ребенка по сравнению с комплексным лечением для всех препаратов БТА. Данная работа - это модель исследований реальной клинической практики, что и является ее отличительной чертой, так как анализ применения препаратов БТА, разрешенных к медицинскому применению у детей в возрастной группе с 2 лет проведен в условиях реальной клинической практики. Проведен подробный анализ различных вариантов фармакотерапии с учетом фармакоэкономических критериев, разработана методология исследования и валидированы критерии оценки.

Практическая значимость диссертационной работы

Полученные результаты исследования позволили выделить наиболее чувствительные шкалы Эшворта и GMFCS, для оценки эффективности применения препаратов ботулинического токсина типа А у детей с ДЦП в различных возрастных группах, была акцентирована важность их широкого применения в рутинной врачебной практике специалистов по лечению детей с ДЦП.

Результаты исследования имеют практическое значение, так как комплексный клинический и клинико-экономического анализ применения

препаратов Диспорт, Ботокс и Ксеомин у детей с синдромом спастичности при ДЦП, предложенный в данной работе дает возможность персонализированной оценки соотношения польза/риск и, как следствие, оптимизации терапевтического вмешательства. Предложенная в работе методика, позволяет обосновывать возможность достижения у детей эквивалентных результатов при применении различных препаратов БТА (включая биоаналогичные), входящих в перечень лекарственных средств,купаемых за счет федерального бюджета. Оценка безопасности применения препаратов ботулинического токсина типа А у детей различных возрастных групп крайне важна для комплексной оценки индивидуального риска фармакотерапии при применении препаратов БТА у детей, четкого соблюдения протокола процедур и режимов дозирования в различных возрастных группах, своевременного репортирования при возникновении нежелательных реакций.

Общая характеристика работы

Представленная диссертация выполнена на высоком методическом уровне и позволяет в полном объёме осветить круг вопросов, входящих в тему работы. Работа изложена на 129 страницах машинописного текста и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследований, глава собственных экспериментальных исследований, заключение с обсуждением полученных результатов, выводы, практические рекомендации и список литературы. В библиографии 204 источника (20 отечественных и 184 иностранных источника). Текст диссертации проиллюстрирован 23 таблицами, 11 рисунками, схемой и графиком. Работа хорошо структурирована, изложена ясным, кратким языком.

Во «Введении» автор обосновывает актуальность своего исследования, определяет цель и задачи работы, объясняет, в чём состоит научная новизна и практическая значимость результатов.

Глава «Обзор литературы» посвящена современным представлениям о детском церебральном параличе. основное внимание уделено вопросам фармакотерапии спастичности при детском церебральном параличе,

эффективности и безопасности применения препаратов ботулинического токсина типа А. Анализ литературы проведен Соловьевой А.П. на высоком научном уровне. Изложенный материал достаточно полно отражает современные представления о рассматриваемой проблеме и говорит об актуальности темы исследования. Рассмотрено значительное число публикаций, включая результаты исследований последних лет. Литературный обзор свидетельствует о высокой квалификации диссертанта в области фармакологии и неврологии. Представлены сведения о степени разработанности темы, теоретической и практической значимости работы, методологии исследования.

В разделе «Материалы и методы» описаны исследуемые группы пациентов, перечислены и достаточно подробно охарактеризованы примененные методы исследования, включая методы статистической обработки материала. Соловьевой А.П. проведен метаанализ и валидированы наиболее чувствительные шкалы для оценки эффективности терапии. Для решения поставленных в диссертационном исследовании задач, автор провела ретроспективный анализ медицинской документации 189 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет с детским церебральным параличом, одним из ведущих симптомов в клинической картине у которых был синдром спастичности, в клинико-экономический анализ вошли 169 карт пациентов 2-12 лет. Больные были разделены на группы в зависимости от применяемого в терапии спастичности лекарственного препарата Ботокс, Ксеомин, Диспорт.

Глава «Результаты исследования» отражает полученный автором большой фактический материал и его анализ. Автор строго придерживается единой системы представления полученных данных по всем этапам. На первом этапе проведен анализ эффективности терапии препаратами Ботокс, Ксеомин, Диспорт, оценена безопасность терапии. Была продемонстрирована обратная взаимосвязь между возрастом детей и эффективностью терапии с применением препаратов ботулинического токсина типа А.

Глава «Результаты ретроспективного фармако-эпидемиологического аналитического исследования» отражает материал, полученный автором при проведении клинико-экономического анализа. На основании полученных результатов сформулированы следующие положения: клинико-экономическая оценка с использованием анализа «затраты-эффективность» не позволила выделить преимуществ определенного препарата БТА при лечении синдрома спастичности у пациентов с ДЦП. Варианты терапии без комплексного лечения продемонстрировали лучшие показатели эффективности (по модифицированной шкале Эшворта) при наименьших суммарных затратах на 1 ребенка по сравнению с комплексным лечением для всех препаратов БТА.

Особый интерес вызывает отдельный раздел посвящен анализу безопасности терапии препаратами ботулинического токсина типа А у детей в мире и Российской Федерации по базам данных *VigiBase*, базы данных «АИС» Росздравнадзор-Фармаконадзор», а также данных реальной клинической практики. Была показана сходная структура по системно-органным нежелательным реакциям и по возрастному диапазону, при этом все, имевшие место, нежелательные реакции отражены в инструкциях по медицинскому применению данных препаратов и все они прогнозируемы. При этом была показана недостаточность мероприятий по мониторингу нежелательных реакций, по сбору информации, в том числе по сообщаемости медицинскими работниками о выявленных нежелательных реакциях, малая осведомленность родителей и других членов семьи о побочных реакциях при применении препаратов БТА.

Глава «Обсуждение результатов» диссертации автор посвящена обобщению всего массива полученных при выполнении работы клинических данных и подробному логическому анализу значения полученных результатов.

Высокий методический уровень, значительный объем выполненных исследований и глубокий всесторонний анализ результатов позволили автору

сделать 4 адекватных вывода, которые целиком вытекают из содержания работы.

Диссертацию завершают логично и кратко сформулированные автором научно-практические рекомендации.

В целом, знакомство с текстом диссертации дает основание заключить, что все сформулированные автором задачи в процессе исследования успешно решены, а поставленная цель достигнута. Предложенные автором научные решения аргументированы и критически оценены критически оценены по сравнению с другими известными решениями.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и отражает основные научные факты, выводы диссертационного исследования и положения, выносимые на защиту. Сведения, вошедшие в автореферат диссертации, соответствуют структуре диссертационной работы. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011.

Основные положения диссертации достаточно полно отражены в 11 публикациях автора (в том числе 4 статьи в журналах входящих в перечень научных изданий, рекомендованных Минобрнауки России для опубликования результатов диссертаций, 2 публикации – в журналах, индексируемых Web of Science и в базе данных SCOPUS, 1 публикация – в зарубежных изданиях). Кроме того, результаты исследований апробированы на конференциях и симпозиумах, включая международные.

Принципиальных замечаний к изложенным в диссертации материалам не имеется.

В ходе знакомства с работой возник следующий вопрос, на который хотелось бы получить ответ:

В государственном реестре лекарственных средств зарегистрированных Минздравом России под Международным непатентованным наименованием «Ботулинический токсин типа А» зарегистрировано несколько лекарственных препаратов произведенных как зарубежными компаниями (Ботокс Allergan

pharmaceuticals (Ирландия), Ботулакс HUGEL (Республика Корея), Диспорт Ipsen pharma (Франция), Ксеомин, Merz pharma (Германия) так и российскими компаниями (Релатокс НПО Микроген, Лантокс НИЖЕ-МЕД, Миотокс Иннофарм.

Объектами Вашего диссертационного исследования были только зарубежные препараты Ботокс, Диспорт и Ксеомин. С учетом складывающейся в нашей стране тенденции к импортозамещению лекарств, аналоги которых производятся в России, могли бы Вы высказать свое мнение о сравнительной характеристике зарубежных и отечественных препаратов под Международным непатентованным наименованием «Ботулинический токсин типа А» по критериям эффективности, безопасности и клинико-экономическим показателям.

**Заключение о соответствии диссертации критериям,
установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней**

Диссертационная работа Соловьевой Анны Петровны «Клинико-экономическое обоснование и оценка риска применения препаратов ботулотоксина А при лечении синдрома спастичности у детей с детским церебральным параличом», выполненная под руководством доктора медицинских наук, Горячева Дмитрия Владимировича и доктора медицинских наук Архипова Владимира Владимировича, представленная к публичной защите является законченной, самостоятельно выполненной научной квалификационной работой, в которой содержится решение такой актуальной научной задачи в области клинической фармакологии и неврологии как разработка методологии в условиях реальной клинической практики оценки эффективности и безопасности терапии синдрома спастичности препаратами ботулинического токсина типа А у детей с детским церебральным параличом на основе клинико-экономического анализа и оценки риска применения.

Научная новизна и практическая значимость результатов диссертационного исследования позволяют утверждать, что данное

исследование полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г.), а ее автор Соловьева Анна Петровна заслуживает присуждение ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология, 3.1.24 Неврология.

Официальный оппонент:

Главный научный сотрудник лаборатории экспериментальной биомедицины, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пушкинский государственный естественно-научный институт» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации,

Доктор медицинских наук,
профессор, шифр специальности 14.03.06

Яворский Александр Николаевич

Почтовый адрес: 142290, Московская область, г. Пушкино, проспект Науки, дом 3, Телефон рабочий: +7 (496) 773 25 38. Телефон мобильный: + 7 903 575 17 12. E-mail: javorskiy.a.n@genu-edu.ru

28.02.2022

Подпись профессора Яворского Александра Николаевича
Заверяю

Ученый секретарь

ФГБУ "Пушкинский государственный естественно-научный институт"
Минобрнауки России

Фиошкина Татьяна Анатольевна

