

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Зыкова Валерия Петровича на диссертацию Соловьевой А.П. на тему «Клинико-экономическое обоснование и оценка риска применения препаратов ботулотоксина А при лечении синдрома спастичности у детей с детским церебральным параличом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 3.1.24. Неврология. Медицинские науки.

По данным зарубежных авторов, распространенность церебральным параличом составляет от 2 до 3,6 случая на 1000 новорожденных (в среднем до 2,5 случая). По последним статистическим данным в Москве проживает более 10000 пациентов различного возраста с диагнозом ДЦП, из которых 4500 составляют дети и подростки. Спастическая форма детского церебрального паралича является самым распространенным и наиболее тяжелым проявлением этого заболевания. Спастичность у детей с ДЦП приводит к формированию патологического двигательного стереотипа – от минимального повышения мышечного тонуса в раннем возрасте, до формирования контрактур в поздней стадии заболевания. В связи с этим особую ценность представляют виды терапии, позволяющие избежать проведения хирургического вмешательства или позволяющие проводить операцию в более поздний период. Препараты ботулинического токсина типа А включены в базисную терапию локальной спастичности при ДЦП во всех странах мира. Многочисленные исследования применения препаратов ботулинического токсина показали высокую эффективность и хорошую переносимость при лечении спастических синдромов. Заболеваемость ДЦП оказывает ощутимое влияние на затраты в системе медицинского обслуживания. Таким образом, существует необходимость в подобных исследованиях структуры затрат, и планирования бюджета в оптимизации терапии ДЦП с учетом эффективности применяемых методов лечения и возможных факторов риска и осложнений течения заболевания с учетом выбора того или иного препарата в терапии.

В тоже время оценке риска фармакотерапии препаратами БТА уделяется пристальное внимание во всем мире и в этом отношении диссертационная

работа, одной из задач которой стояла оценка риска применения, является крайне актуальной.

Считаю, что появление работы Соловьевой А.П. следует признать уместными своевременным, а работу оценить как фундаментальную по сути, на стыке двух дисциплин - клинической фармакологии и неврологии, что ориентирует работу на практическую применимость результатов. Работа, безусловно, выполнена на актуальную и перспективную с практической точки зрения тему.

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. На основании цели сформулированы 4 конкретные задачи исследования. Для решения этих вопросов методологической основой исследования послужили современные принципы фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований.

Диссертантом был проведен метаанализ и выбраны наиболее валидированные и достоверные шкалы, позволяющих оценить эффективность терапии у детей с ДЦП, проанализированы 169 карт пациентов в возрасте старше 2 лет с детским церебральным параличом, одним из ведущих симптомов в клинической картине у которых был синдром спастичности, получавших терапию препаратами ботулинического токсина типа – Ботокс[®], Диспорт[®] и Ксеомин[®].

Ключевым итогом исследования является то, предложенная в работе методика позволяет обосновывать возможность достижения у детей эквивалентных результатов при применении различных препаратов ботулинического токсина типа А (включая воспроизведенные), при этом методология персонализированной оценки соотношения польза/риск, может стать важным оценочным инструментом для оптимизации фармакотерапии при внедрении новых медицинских технологий в практику российского здравоохранения.

Выводы диссертационной работы соответствуют цели и поставленным задачам, корректно обобщают полученные результаты исследования, в них логично сформулированы научно-теоретические и практические положения работы. Диссертационная работа выполнена на достаточном клиническом материале, высоком методическом уровне с использованием оптимальных

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 Соловьевой А.П., научно обоснованы.

Достоверность и новизна научных положений, теоретическая значимость диссертационной работы

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций подтверждается значительным и достаточным количеством больных ($n=169$), включенных в исследование. Научная новизна неоспорима и определяется полученными диссертантом новыми данными на основе рутинной практики по эффективности и безопасности терапии препаратами ботулинического токсина типа А у детей старше 2 лет. Установлена обратная взаимосвязь между возрастом детей и эффективностью терапии с применением препаратов Диспорт, Ботокс и Ксеомин, а результаты клинико-экономической оценки, которая не позволила выделить преимуществ определенного препарата ботулинического токсина типа А при лечении синдрома спастичности у пациентов с ДЦП, доказывают сопоставимость сравниваемых препаратов. Результаты исследования подтвердили сопоставимую эффективность лечения при применении препаратов Диспорт[®], Ботокс[®] и Ксеомин[®] у детей с синдромом спастичности при ДЦП, при этом применение комплексной терапии в сочетании с применением препаратов БТА оказывает более выраженный эффект по всем оцениваемым параметрам. Анализ безопасности терапии препаратами БТА продемонстрировал значимость мониторинга нежелательных реакций акцентируя внимание на особенностях симптоматики характерной при их возникновении, необходимости комплексной оценки индивидуального риска фармакотерапии при применении препаратов БТА у детей различных возрастных групп.

Отличительной чертой данной работы является анализ применения препаратов БТА, разрешенных к медицинскому применению у детей в возрастной группе с 2 лет в условиях реальной клинической практики. Использование этого подхода безусловно поможет специалистам как в объективизации результатов терапии, так и для обоснования внедрения в клинику методов лечения с применением новых лекарственных препаратов.

Практическая значимость диссертационной работы

Полученные результаты исследования позволили выделить наиболее чувствительные шкалы Эшворта и GMFCS, позволяющие оценить эффективность применения препаратов БТА у детей с ДЦП в различных возрастных группах и целесообразность их более широкого применения в рутинной врачебной практике специалистов по лечению детей с ДЦП.

Комплексный клинический и клинико-экономического анализ с использованием критериев «затраты-эффективность» отечественного опыта применения препаратов Диспорт, Ботокс и Ксеомин у детей с синдромом спастичности при ДЦП, предложенный в данной работе дает возможность персонализированной оценки соотношения польза/риск для оптимизации фармакотерапии.

Предложенная в работе методика, позволяет обосновывать возможность достижения у детей эквивалентных результатов при применении различных препаратов БТА (включая воспроизведенные), входящих в перечень лекарственных средств, закупаемых за счет федерального бюджета.

Изложенная в работе информация о возможных НР, способствует повышению информированности врачей и социально значимых лиц о рисках фармакотерапии препаратами БТА и необходимости комплексной оценки индивидуального риска фармакотерапии при применении препаратов БТА у детей, четкого соблюдения протокола процедур и режимов дозирования в различных возрастных группах, необходимости своевременного репортирования при их возникновении.

Принимая во внимание, что проблемы коррекции локальной спастичности у детей, страдающих ДЦП, имеют большое значение для преодоления у них стойкого патологического двигательного стереотипа, который вызывает не только различные нарушения поддержания позы и функциональной активности, а также развитие вторичных ортопедических нарушений практические рекомендации по результатам исследования могут быть использованы при планировании лечебных мероприятий у детей с детским церебральным параличом.

Общая характеристика работы

Диссертация построена по общепринятому плану в классическом стиле и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследований, глава собственных экспериментальных исследований, разделенная на два подраздела, заключение с обсуждением полученных результатов, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 204 источника (20 отечественных и 184 иностранных источника). Работа изложена на 129 страницах машинописного

текста, содержит 23 таблиц, 11 рисунков, схему и график. Основные положения диссертации достаточно полно отражены в 11 публикациях автора (в том числе 4 статьи в журналах списка ВАК, 2 публикации – в журналах, индексируемых Web of Science и в базе данных SCOPUS, 1 публикация – в зарубежных изданиях). Диссертационная работа хорошо оформлена, документирована и отредактирована. Представлены сведения о степени разработанности темы, теоретической и практической значимости работы, методологии исследования. Собственные результаты и обсуждение последовательно и полностью отражают все этапы исследования. Заключение и выводы логично вытекают из результатов исследования. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, соответствует требованиям ВАК РФ. Анализ диссертационной работы свидетельствует о высоком профессиональном уровне автора и надёжности научно-методических подходов для доказательства положений, выносимых на защиту и выводов. Положительным качеством представленной работы является то, что ее отдельные фрагменты, а также целостный материал диссертации был представлен на обсуждение на представительных форумах международного и регионального уровней.

В процессе подготовки Отзыва оппонента возникли несколько вопросов и замечаний:

1) В литературном обзоре представлено большое количество шкал, не используемых в России, целесообразна более подробная оценка данной информации и ее практическая значимость.

2) Приводит ли ботулинотерапия в увеличению моторных навыков ребенка через 3 и 6 месяцев наблюдения, и почему у автор не отметил эти результаты в выводах диссертации?

3) Какая длительность гиперемии и боли в месте инъекции ботулотоксина и нужна ли терапия для регресса симптомов ?

3) Обращает внимание наличие нескольких опечаток, незначимых стилистических ошибок.

Принципиальных замечаний по диссертации нет, указанные недочёты не отражаются на научно-практической ценности представленной к защите диссертационной работы.

**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» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, Горячева Дмитрия Владимировича и доктора медицинских наук Архипова Владимира Владимировича, содержит новое решение актуальной научной задачи - разработку подходов к оценке 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.

По актуальности, новизне, достоверности полученных результатов и научно практической значимости диссертация соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09. 2013г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016г., № 748 от 02. 08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28. 08.2017г., № 1168 от 01 .1 0.2018г.), а ее автор заслуживает присуждение ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология, 3.1.24 Неврология. Медицинские науки.

Место работы, подразделение и должность: Кафедра неврологии детского возраста Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий

Доктор медицинских наук,
профессор

3.1.24 Неврология.

Медицинские науки.

дата 18.02.2022г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Зыкова В.П.

ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь

ФГБОУ ДПО РМАНПО им.п.

Зыков Валерий Петрович



Т.А. Чеботарева

Почтовый адрес: 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1,