

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Осиповой Веры Валентиновны на диссертационную работу Вагановой Юлианы Сергеевны на тему: «Распространённость и лечение лекарственно-индуцированной головной боли у пациентов в стационарных и амбулаторных условиях», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни, медицинские науки.

Актуальность темы диссертационного исследования

Согласно многочисленным эпидемиологическим исследованиям лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ) встречается с частотой от 1,0% до 7,2% в популяции развитых стран. По данным 2018 года в мире ЛИГБ страдают около 63 миллионов человек. В разных странах препараты, «виновные» в развитии ЛИГБ, различаются: спектр лекарственного «абузуса» может включать простые, комбинированные анальгетики, триптаны и комбинацию препаратов разных классов. Ежегодные материальные потери, исчисляемые на 1 пациента, страдающего ЛИГБ, - самые значительные среди всех форм цефалгий. По данным крупного Европейского проекта (EuroLightProject), лечение пациента с ЛИГБ обходится государству в среднем в 3561 евро в год, при этом более 90% материальных потерь составляют косвенные затраты, связанные с нетрудоспособностью больного в течение года, и только 10% средств используется для профилактического лечения головной боли. В Италии общая ежегодная стоимость затрат на лечение пациентов с лекарственным «абузусом» составляет 13,5 млрд евро. Высказывается мнение, что проведение эффективной терапии «детоксикации» могло бы снизить на четверть ежегодную стоимость лечения пациента с ЛИГБ в Европе.

Показано, что лекарственный абузус является одним из самых значимых факторов хронизации первичных цефалгий (мигрени и головной боли напряжения). Точные механизмы развития лекарственного «абузуса» и трансформация эпизодической цефалгии в хроническую форму на фоне

чрезмерного употребления анальгетиков и триптанов до сих пор не изучены. Хотя ЛИГБ не несёт прямой угрозы здоровью и жизни пациента, чрезмерный прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) может осложняться развитием НПВС-гастроэнтеропатии (эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта), сердечно-сосудистых осложнений (дестабилизация артериальной гипертензии, повышения риска тромбоэмболических осложнений, декомпенсация хронической сердечной недостаточности), нефротоксических и гепатотоксических реакций, а бесконтрольное применение триптанов повышает риск вазоконстрикции коронарных, периферических артерий, а у пациентов с факторами риска СС заболеваний может приводить к развитию инфаркта миокарда, мозга и нарушениям сердечного ритма.

Все вышесказанное и определяет актуальность диссертационной работы Вагановой Ю.С., поскольку способствует решению важной задачи – повышению эффективности лечения ЛИГБ, предотвращению дальнейшей хронизации головной боли и других негативных последствий.

Научная новизна исследования и его практическая значимость

Новизна полученных в работе результатов определяется тем, что автором впервые в Российской Федерации проведен анализ встречаемости ЛИГБ у пациентов с жалобой на головную боль в неврологическом стационаре и у амбулаторных больных, обращающихся в специализированный центр диагностики и лечения головной боли.

Для лечения ЛИГБ у пациентов с хронической мигренью разработана и апробирована мультимодальная методика детоксикации, транскраниальной электростимуляции и фармакотерапии.

Проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности этой методики в амбулаторных и стационарных условиях.

Результаты работы внедрены в научно-исследовательскую, практическую деятельность и учебный процесс кафедры неврологии, кафедры неврологии и мануальной терапии ФПО, неврологического

отделения № 1, неврологического отделения № 2 ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций

Обоснованность научных положений и выводов доказывается объемом исследования на большом клиническом материале, и применением современных статистических методов обработки.

Исследование базируется на изучении 1091 стационарной и амбулаторной карт больных с головной болью и лечении 63 пациентов с хронической мигренью и ЛИГБ. Выводы диссертации полностью соответствуют поставленным задачам и целям работы.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, а научные положения, выводы и практические рекомендации вполне обоснованы.

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, включая 4 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Материалы исследования доложены и обсуждены на XXII ежегодной научной сессии института фармакологии имени А.В. Вальдмана, совместно с институтом детской онкологии, гематологии и трансплантации им. Р.М. Горбачевой (Санкт-Петербург, 2018); Международной неделе мозга «Биосенсоры» (Санкт-Петербург, 2018); V съезде фармакологов России «Научные основы поиска и создания новых лекарств» (Ярославль, 2018); на 11th ECNP Regional Meeting (Санкт-Петербург, 2018); XXIII ежегодной научной сессии института фармакологии имени А.В. Вальдмана, совместно с институтом детской онкологии, гематологии и трансплантации им. Р.М. Горбачевой (Санкт-Петербург, 2019); на научно-практической конференции «Школа неврологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного Федерального округа РФ «Инновации в клинической неврологии» (Санкт-Петербург, 2019); XI Всероссийском съезде неврологов (Санкт-Петербург, 2019); IV Конгрессе

Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (Санкт-Петербург, 2019); на ECNP Workshop for Early Career Scientists on Europe, Nice, France (Nice, France, 2019); XXIV Ежегодной научной сессии института фармакологии имени А.В. Вальдмана (Санкт-Петербург, 2020).

Содержание научно-квалификационного исследования, его оформление и структура

Диссертационная работа построена по стандартному принципу, изложена на 176 страницах и включает введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, результаты, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, который включает 215 источников, в том числе, 28 отечественных и 187 зарубежных, и приложения.

Введение включает актуальность темы, с определением корректной цели и адекватно поставленными для ее решения задачами. Во введении также отражены научно-практическая значимость, новизна исследования и положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы, изложенный в первой главе, содержит современные представления о клинической картине, диагностических критериях, факторах риска, сопутствующих заболеваниях, теориях патогенеза ЛИГБ, а также современных подходах к лечению этой широко распространенной цефалгии.

Во второй главе представлен дизайн двух исследований – ретроспективного, включающего анализ 1091 стационарной и амбулаторной карты, а также проспективного, включающего лечение 63 пациентов; кроме того, представлены методы и материал, используемые в исследовательской работе. Подробно описаны двухэтапная и трёхэтапная методики лечения ЛИГБ.

Третья глава посвящена ретроспективному исследованию, который включал детальный анализ историй болезни и амбулаторных карт пациентов, обратившихся в центр диагностики и лечения головной боли и неврологическое отделение.

В четвертой главе представлены ближайшие и отдаленные результаты лечения ЛИГБ в рамках проспективного исследования. У всех пациентов

выполнен детальный сбор анамнеза, проанализированы результаты проведенных ранее лабораторно-инструментальных исследований, проведена оценка неврологического статуса. Для каждого пациента заполнялась индивидуальная карта, в которой регистрировались демографические показатели, клинические характеристики головной боли, результаты проводимого ранее профилактического лечения, степень ограничения повседневной активности, влияние головной боли на жизнь пациента, сопутствующие аффективные расстройства и степень их выраженности, признаки и степень зависимости от анальгетиков/триптанов.

После рандомизации проводилась сравнительная оценка эффективности двухэтапной или трехэтапной (включающей мультимодальную детоксикационную фармакотерапию в сочетании с транскраниальной электростимуляцией) методик лечения. Проводилась оценка эффективности и безопасности мультимодальной детоксикационной фармакотерапии в сочетании с транскраниальной электростимуляцией.

В главе «Заключение» автор на основании полученных результатов, показал, что среди всех пациентов, обратившихся за специализированной медицинской помощью в центр диагностики и лечения головной боли или госпитализированных в неврологическое отделение, с жалобами на головную боль, треть больных злоупотребляли обезболивающими препаратами. Обнаружено, что пациенты с абюзусной цефалгией в большинстве случаев были женщинами молодого и среднего возраста, страдали хронической мигренью без ауры, применяли фиксированные комбинации анальгетиков и адьювантных средств, страдали тревогой и депрессией.

После анализа эффективности лечения показано, что предложенная методика мультимодальной детоксикационной фармакотерапии в сочетании с транскраниальной электростимуляцией является эффективной и безопасной, а использование трехэтапной методики лечения ЛИГБ у пациентов с хронической мигренью приводит к достоверному сокращению числа дней с

головной болью и количества принимаемых обезболивающих средств по сравнению с исходным периодом и двухэтапной методикой лечения.

Выводы соответствуют поставленным задачам, которые задачи в ходе проведённого исследования были решены.

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертационной работы.

Преимуществом работы является использование параметра «индекс головной боли», который позволяет в более полной мере оценивать динамику болевого синдрома на фоне лечения.

В качестве вопросов для обсуждения следует упомянуть три аспекта. Во-первых, расспрос пациентов не включал выявление других болевых синдромов и оценку числа обезболивающих для их лечения. В тоже время известно, что прием анальгетиков для лечения боли не головной локализации может усиливать лекарственный абюзус у пациентов с первичными цефалгиями. Во-вторых, при анализе видов ЛИГБ оказалось, что в исследовании отсутствовали пациенты с ЛИГБ, связанной исключительно с избыточным применением триптанов. Наконец, вызывает интерес выбор антидепрессанта для профилактического лечения хронической мигрени (вортиоксетин).

Основные замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний к рецензируемой работе нет. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации. В целом, работа заслуживает положительной оценки.

Заключение

Диссертационная работа Вагановой Юлианы Сергеевны на тему «Распространённость и лечение лекарственно-индуцированной головной боли у пациентов в стационарных и амбулаторных условиях», выполненная под научным руководством профессора, доктора медицинских наук Амелина Александра Витальевича является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой. Диссертантом разработана безопасная методика комбинированного лечения, которая повышает эффективность терапии

лекарственно-индуцированной головной боли у пациентов с хронической мигренью.

Практическая значимость определяется применением мультимодальной детоксикационной фармакотерапии в сочетании с транскраниальной электростимуляцией, которая показала высокую эффективность и хорошую переносимость у данной категории пациентов. Представленная работа соответствует требованиям, установленным п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК Российской Федерации, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в новой редакции постановления правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г. и № 1168 от 01.10.2018 г.), а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.11 – нервные болезни.

Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Отдела по изучению пароксизмальных состояний и диссомний при пограничных психических расстройствах ГБУЗ «Научно-практического психоневрологического центра им. З.П.Соловьева» ДЗМ

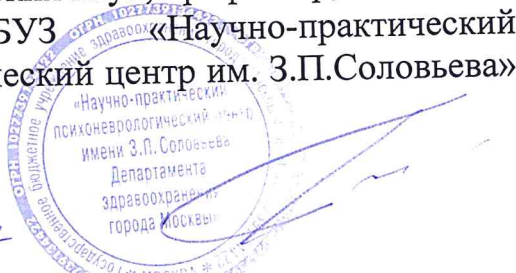
Восеркова

Вера Валентиновна Осипова

Подпись д.м.н. В.В. Осиповой «заверяю»:

Доктор медицинских наук, профессор,
Директор ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П.Соловьева» ДЗМ

06.04.2020г



Гехт Алла Борисовна

115419 г. Москва, ул. Донская,
д.43 Сайт: <http://nrcpn.ru> Телефон: +7
(499) 237-41-53 Электронная почта:
nrcpn@zdrav.mos.ru