

РЕЦЕНЗИЯ

на доц. д-р Иван Тодоров Ламбев, дм, фармаколог

ОТНОСНО: представения за апробация дисертационен труд

на д-р Жасмина Ангелова Тодорова, докторант на самостоятелна подготовка към катедрата по „Фармакология, фармакотерапия и токсикология“ при Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София на тема *„Фармакотерапевтични и фармакоикономически аспекти на лечението на комплексен регионален болков синдром“* с научни ръководители проф. д-р Николай Дамянов Данчев, дм и проф. Генка Иванова Петрова, дфн

ПРОЦЕДУРНИ ВЪПРОСИ

Процедурата е съобразена с чл. 4, ал. 2 от ЗРАС в Република България, чл. 2, ал. 2 от Правилника за прилагане на този Закон, чл. 5, ал. 2 във връзка с чл 73, ал. 2 от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицински университет – София, Заповеди № РК36 – 2491/07.12.2012 г. за отчисляване на докторантката с право да се яви на защита и № РК36 – 2492/07.12.2012 г. на Ректора на същия университет. Процедурата е за придобиване на образователната и научната степен *„Доктор“* по научната специалност „Фармакология“, професионално направление „7.1. Медицина“ и област на висше образование „7. Здравеопазване и спорт“. Структурата на дисертационния труд и на автореферата са съобразени със законовите изисквания. Д-р Ж. Тодорова успешно е апробирала своя научен труд пред разширен Катедрен съвет на катедрата по „Фармакология, фармакотерапия и токсикология“ при Фармацевтичен факултет на Медицински университет – София. Нямам съвместни публикации с авторката.

ПРОФЕСИОНАЛНО РАЗВИТИЕ И КАЧЕСТВА

Д-р Ж. Тодорова завършва ПГ «Д-р Ил. Панов» – гр. Берковица и английска езикова гимназия в гр. Видин (като частен ученик). През 1988 г. тя завършва *хуманна медицина* в МА – София (диплом № 00793/1988 г.), а през 1995 г. придобива *специалност по физиотерапия, курортология и рехабилитация* (диплом № 000623/1995 г.). Тя е специализирала в МУ – София още: обща

медицина, хомеопатия, фитотерапия, лазертерапия и фармакоикономика. *Владее английски, руски и френски езици.* Работи като лекар – *физиотерапевт* в «Никол – 90-97 – Амбулатория за специализирана извънболнична медицинска помощ – индивидуална практика за специализирана медицинска помощ – нервни болести» ЕООД – гр. Сандански.

НАУКО-МЕТРИЧЕН АНАЛИЗ

Дисертацията е представена върху 143 стандартни страници формат А4. Онагледена е с 21 цветни фигури, 44 таблици и 2 приложения. Обхваща 327 съвременни научни статии (311 на латиница и 16 на кирилица). Цитираните през последните 5 г. литературни източници са 53.

Получените експериментални резултати са обобщени в 3 научни статии, съответно 1 на български и 2 на английски език. Две от статиите са отпечатани през 2012 г. и 1 – през 1994 г. Импакт-факторът на всички статии е 1.069. В трите публикации д-р Ж. Тодорова е първи автор. Експерименталните изследвания са докладвани на 7 научни форума – 6 в България и 1 в чужбина (Istanbul). В 6 резюмета на доклади д-р Ж. Тодорова е първи и в 1 втори автор. Дисертационният труд е написан на съвременен литературен български език. Често срещаните специфични научни термини са представени с общо възприети в научната литература български или английски акроними.

АКТУАЛНОСТ НА ПРОБЛЕМА

Комплексният регионален болков синдром (КРБС) се развива обикновено след травма и оперативна намеса *в областта на долните или горните крайници.* Той все още има дискутабилна терминология, неизяснена мултифакторна патогенеза и разнородна клинична симптоматика. Засяга предимно хора от бялата раса в трудоспособна възраст (3.5 пъти по-често жени в сравнение с мъже). Не рядко предизвиква продължителна временна нетрудоспособност и дори трайна инвалидизация. Предполага се, че около 7% от получените фрактури в дисталната част на крайник развиват КРБС, който е труден за терапевтично овладяване. Затова *темата на дисертационния труд е значима и изключително актуална от патофизиологична, диагностична и фармакотерапевтична гледна точка.*

ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

В обзора, който обхваща 44 стр., са приведени голям брой случаи на пациенти с КРБС през последните 300 г. Описани са ключовите етапи в развитието на представите за него, вкл. основополагащата роля на Sudeck (1900–1901) и ревизираната таксономична система на Международната асоциация за изследване на болката (1994) за този симптомокомплекс, разделяща го на тип 1 (неограничен до дистрибуцията на един периферен нерв) и тип 2 (свързан с частична увреждане на нерв). Допуска се, че КРБС се дължи на реорганизация на централния

автономен контрол. В патогенетичните му механизми е доказано участието на редица медиатори на възпалението и на имунната система.

С голяма вещина са представени и анализирани различни варианти на клиничната картина на КРБС и разнообразните подходи за неговата терапия (фармакотерапевтични, вкл. консервативни и инвазивни; физиотерапевтични, вкл. криоелектрофореза със или без добавяне на медикамент; хирургични; психотерапевтични и др.). Обзорът завършва с обобщено заключение, в което се подчертава, че няма фармакоикономически проучвания на стойностната ефективност на фармакотерапията и физикалната терапия чрез криоелектрофореза на КРБС.

ЦЕЛ, ЗАДАЧИ И МЕТОДИЧНИ ПОДХОДИ

Целта на дисертационния труд е логично изведена от задълбочения анализ, синтез и обобщение на литературните данни. Тя предполага оценка на ефективността на физикалната терапия, фармакотерапията, промените в качеството на живот и съотношението разход-ефективност след прилагане на метода на криоелектрофореза при пациенти с КРБС. Постиганата е с изпълнение на ясно и точно формулирани *пет основни задачи*.

Клиничните проучвания са осъществени в Университетска болница по ортопедия и травматология, Клиника по следоперативна рехабилитация, и ХХ ДКЦ София от м. юни 1992 г. до м. юли 1995 г. Изследваният контингент обхваща 119 болни в остър първично топъл стадий на посттравматичен КРБС тип I. Участниците в проучването са подбрани по строго определени критерии, отговарящи на *изискванията за добра клинична практика*. Те са лекувани по два метода – 75 чрез немедикаментозна криоелектрофореза и 44 чрез криотерапия с ледено блокче. Когато в групата с немедикаментозна криоелектрофореза е откриван пациент с метален имплант на засегнатия крайник, той е прехвърлян в групата за лечение с криотерапия (но без замяна с друг пациент) поради противопоказания за терапия чрез електрически ток. На всички пациенти са правени рентгенографии за изключване на друго налично заболяване.

Използвани са следните основни *методи*: криоелектрофореза и криотерапия с ледено блокче при курс на лечение, включващ 15 процедури в продължение на 21 дни; фармакотерапия с перорални НСПВЛ от групата на неселективните циклооксигеназни инхибитори (ибупрофен, диклофенак, кетопрофен, пироксикам) и на преференциалните COX-2 инхибитори (нимезулид, мелоксикам), фармакоикономическа оценка (цена на процедурата криоелектрофореза и криотерапия с ледено блокче, цени на пероралните НСПВЛ, общи разходи на 3-седмичното лечение, анализ разход-ефективност и др.), оценка на интензитета на болката, сантиметрия, гониометрия, оценка на качеството на живот и др.

Получените данни са обработени с помощта на 13 рационално подбрани *статистически методи*, което позволява на авторката да отговори прецизно на поставените задачи.

АНАЛИЗ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

Получените резултати са изчерпателно и коректно описани, като са съпоставени и дискутирани системно и последователно в контекста на съвременни данни на други автори. Впечатлява изразяването на собственото мнение на дисертанта. Внимателният преглед на литературните данни показва, че сред научните медицински среди всъщност няма терминологично единство относно дефинирането на КРБС. На този етап терминологията КРБС се възприема главно от ревматолозите. Резултатите от клиничните изследвания на пациенти с посочения синдром показват, че криоелектрофорезата, съчетана с пероралната лекарствена аналгетична и противовъзпалителна терапия, има известно предимство в сравнение с криотерапията с ледено блокче по отношение намаляването на интензитета на болката, като най-слабо се повлиява случайната болка. Това води до отслабване на отока, увеличаване на обема на движение на засегнатите стави и подобряване функциите на болните крайници.

Клиничното подобряване на болестните симптоми не корелира пряко с функционалното възстановяване на пациентите. Резултатите от проведеното изследване на качеството на живот на болните демонстрират забавяне в подобряването на дейностите, които са свързани с тяхното самообслужване, семейно-битовите и професионалните ежедневни дейности въпреки отзвучаване на клиничната симптоматика.

Анализирана е пероралната аналгетична и противовъзпалителна фармакотерапия, като тя е съпоставена с публикуваните в научната литература данни за лечение на КРБС тип I. Проучването показва, че са публикувани насоки за медикаментозно лечение на същия синдром. Фармакоикономическият анализ и анализът разход-ефективност установяват, че криоелектрофорезата, приложена за лечение в острия стадий на първично топъл КРБС тип I, е стойностно-ефективна алтернатива на криотерапията с ледено блокче.

Д-р Ж. Тодорова препоръчва физиотерапевтите да прилагат криоелектрофореза при лечение на пациенти в остър стадий на първично топъл КРБС тип I с цел подобряване на тяхното състояние по отношение както на болката, така също на засегнатите функции на горен и/или долен крайник.

ИЗВОДИ, ПРИНОСИ И ПРИЛОЖЕНИЯ

Основните резултати са правилно дефинирани и обосновани в 5 прецизно формулирани извода, 2 препоръки и 8 оригинални приноса с подчертано научен и/или приложен характер:

- Изяснено е използването на професионалната терминологията в областта на КРБС.
- Осъществено е амбиспективно клинично, фармакотерапевтично и фармакоикономическо проучване, обхващащо 119 пациенти с остър КРБС и е създадена база от данни на изследвания контингент пациенти.

- Приложена е криоелектрофореза за лечение на болни в остър стадий на първично топъл КРБС тип I в контролирано клинично проучване, продължило 2 месеца, и е извършен сравнителен анализ на използваните физиотерапевтични методи, комбинирани с аналгетична и нестероидна противовъзпалителна перорална фармакотерапия.
- Доказано е, че криоелектрофорезата облекчава болката и отока и увеличава обема на движение в засенатите крайници.
- Направен е оригинален от ревматологична гледна точка фармакоикономически анализ на отношението разход-ефективност на приложените физиотерапевтични методи в комбинация с пероралната фармакотерапия.
- Изследваните промени в качеството на живот, свързани с дейностите на ежедневиия живот по самообслужване, битово-семеините и професионалните дейности, корелират с подобряването на клиничните и функционалните показатели в обратно пропорционална зависимост на възрастта.
- Анализирана е пероралната аналгетична и противовъзпалителна фармакотерапия, като тя е съпоставена с публикуваните базирани на доказателства насоки за лечение на КРБС тип I.
- Разработените и апробирани информативни карти за обективизиране на дейностите от ежедневиия живот на болните с КРБС, а също и 15-те въпроса за провеждане на анкета на пациентите за резултатите от проведеното лечение са значим принос към дисертационния труд и предполагат натрупване на нови данни при евентуални бъдещи изследвания.

АВТОРЕФЕРАТ

Авторефератът *отразява прецизно и коректно същността на дисертационния труд*. Обемът му от 46 стр. е оптимален. Той е онагледен с 20 цветни високо информативни фигури и 15 таблици. Включва: увод; цел задачи, материал и методи; резултати с дискусия; изводи, приноси и препоръки; научни публикации във връзка с дисертационния труд. В автореферата и дисертационния труд проличава способността на д-р Ж. Тодорова да анализира, синтезира и обобщава както литературните, така и собствените експериментални данни и да прави рационални изводи.

КРИТИЧНИ БЕЛЕЖКИ И ПРЕПОРЪКИ

Критичните бележки, които отбелязах в отзива си при апробиране на дисертационния труд на 14.11.2012 г., не засягат неговата същност и научна значимост. Те бяха свързани с прецизиране на някои фармакологични термини, доизясняване механизмите на действие на дискутираните в обзора калцититонин и изосорбид динитрат, класификацията на COX-2 инхибиторите и някои препоръки за включване на статии на български автори, които през последните години интензивно изследват механизъм-насоченото лечение на болката, вкл.

модулиращото действие на бенфотиамина по отношение аналгетичния ефект на циклооксигеназните инхибитори.

С голямо задоволство констатирам, че тези бележки и препоръки в окончателния вариант на дисертацията и в автореферата са съобразени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представеният дисертационен труд на д-р Жасмина Ангелова Тодорова „*Фармакотерапевтични и фармакоикономически аспекти на комплексен регионален болков синдром*” покрива напълно качествените и количествените критерии на ЗРАС за придобиване на образователната и научната степен **«Доктор»** по научната специалност „Фармакология” (вкл. фармакокинетика и химиотерапия), област на висше образование „7. Здравеопазване и спорт” и професионално направление „7.1. Медицина”.

Темата е значима и актуална. Обзорът е стегнат и изчерпателен. Целта е точно и конкретно формулирана. Задачите са рационално подбрани. Експериментите са изпълнени в съответствие с изискванията за добрата клинична практика. Резултатите, дискусията и изводите са представени коректно и аналитично. Дисертационният труд е *самостоятелно дело на автора* и определено има оригинален приносен характер в патофизиологичен, диагностичен, физиотерапевтичен, фармакотерапевтичен и фармакоикономически аспект по отношение на изследвания социално значим клиничен проблем – КРБС.

*Въз основа на всичко посочено и личното ми мнение за високата научна стойност на рецензирания дисертационен труд убедено апелирам към почитаемите членове на Научното жури да присъдят на д-р Жасмина Ангелова Тодорова образователната и научната степен **«Доктор»** по научната специалност „Фармакология” (вкл. фармакокинетика и химиотерапия).*

София, 14.01.2013 г.

Доц. д-р Иван Ламбев, дм:

