

РЕЦЕНЗИЯ

От Доц. Д-р Димитър Георгиев, дм

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 Елена Бориславова 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 на д-р Елена Чорбаджиева касае Паркинсоновата болест (ПБ), която е хронично, прогресивно, невродегенеративно заболяване със засягане на двигателни, автономни, когнитивни и психични функции.

ПБ предизвиква прогресивна двигателна и психична инвалидизация, поради което представлява голям социален проблем. В стадия на напредналия паркинсонизъм тези проблеми са много сериозни. Много големи затруднения и усилия представлява и лечението на късната ПБ, когато повечето терапевтични

възможности са до голяма степен изчерпани. В последните години стана ясно, че за лечението на късната ПБ освен пероралната терапия в различни медикаментозни комбинации се използват лечение с апоморфинова помпа, дълбока мозъчна стимулация и леводопа/ карбидопа интестинален гел (ЛКИГ) чрез перкутанна ендоскопска гастростома (ПЕГ). Последният е иновативен метод с множество доказателства за ефективен контрол на паркинсоновата симптоматика.

Дисертационният труд на д-р Чорбаджиева е особено актуален, защото тя обобщава българския опит при лечението на късната ПБ с този иновативен метод, в който тя е активен участник.

Представеният за рецензия дисертационен труд е написан на 185 стандартни страници и включва 144 страници текст, 28 страници библиография и 11 страници приложения.

Литературният обзор е 50 страници и е структуриран правилно. Цитирани са 357 източника, от които 9 на кирилица и 348 на латиница. Около ½ от цитираните публикации са от последните 10 години.

Литературният обзор започва с подробно описание на епидемиологията, етиопатогенезата, клиниката на заболяването. Прави се характеристика на основните двигателни и неоторни синдроми. Изтъкната е необходимостта от ранна диагностика с използването на диагностични и клинични критерии, както и всички фармакологични проби и образни изследвания.

По-нататък в обзора естествено се преминава към терапията на паркинсонизма като последователно и подробно се разглежда лечението с леводопа, допаминови агонисти, МАО-Б инхибитори, КОМТ- инхибитори, амантадини и антихолинергични медикаменти. При разглеждането на метаболизма на леводопа се описва подробно проблема с повишеното ниво на хомоцистеина при ПБ, неговата генеза, конверсията му до метионин и цистеин и цитотоксичния ефект върху невроните и съдовите ендотелни клетки. Обръща се особено внимание, че при дефицит на Вит. В12 и фолиева киселина се затруднява превръщането на хомоцистеина в метионин и цистеин и се развива анемичен синдром и полиневропатии.

След разглеждането на всички познати групи антипаркинсонови лекарства д-р Чорбаджиева описва усложненията, които се получават при дълготрайната употреба на допаминергичната терапия. Освен познатите двигателни флукутации се описват по-рядко срещаните такива, с нарушение в контрола на импулсите, както и синдрома на допаминова дисрегулация.

По-подробно е разгледано лечението на късната ПБ с апоморфин, хирургични методи и приложение на ЛКИГ. При приложение на апоморфинова помпа от редица клинични проучвания от края на 80-те години се отчита добър ефект по отношение намаляване на „off” периода и увеличаване на „on” периода.

Постига се добър ефект и по отношение на дискинезиите в „on“ периода. Описани са и локални и централни странични ефекти от лечението, което е съобразено с останалата перорална антипаркинсонова терапия.

При хирургичните методи на лечение се изтъква значението най-вече на дълбоката мозъчна стимулация (DBS) на субталамичното ядро, която обратимо модулира мозъчните функции без да се предизвикват лезии в мозъчните структури. Този метод се използва в късните стадии на ПБ с наличие на двигателни флукуации с добро повлияване на основните симптоми, изглаждане на двигателните флукуации и намаляване на дискинезиите. Клиничните проучвания показват до 60% редукция на тежестта на паркинсоновите симптоми. При направени сравнителни проучвания на DBS и ЛКИГ и DBS и апоморфинова помпа не се отчитат съществени разлики. Най-голямо внимание е обърнато на приложението на ЛКИГ, при което продължителната допаминергична стимулация се използва ефективно при болни с изчерпани всички възможности на пероралната терапия. При прилагането на ЛКИГ чрез директно приложение в тънките черва се избягва стомашния пасаж и се намалява възможността за взаимодействие с други аминокиселини при хранене. В множество клинични проучвания е доказано, че приложението на ЛКИГ води до редукция на двигателните флукуации, повишава „on“ периода, намалява „off“ периода и намалява дискинезиите при пациенти с късна ПБ. Подробно са описани клиничните проучвания свързани със страничните явления при поставяне на ПЕГ- системата. В голям процент от случаите се касае за леки дислокации на тръбната система, хипергранулация около мястото на ПЕГ-а, усукване, навиване. Усложненията като перитонит, перфорация на кореман орган, илеус са много редки.

Интерес предизвиква описанието на страничните ефекти от лечението с ЛКИГ и възникване или изостряне на полиневропатия. Полиневропатният синдром може да предшества започването на терапията с ЛКИГ и да стане по-изразен или да възникне след лечението. Има проучвания, които доказват високото ниво на хомоцистеин и ниските нива на витамини от група Б и фолиева киселина при пациенти на лечение с ЛКИГ. Открива се аксонална сензорна полиневропатия при ЕМГ изследване. Някои автори предполагат, че тези промени се дължат на малабсорбтивен синдром вследствие на гела. Други считат, че вследствие засиления метаболизъм на леводопа особено чрез цикъла на метилиране се отделят странични продукти хомоцистеин и метилмалонова киселина и се получава дефицит на витамини от група Б и фолиева киселина. Повечето автори препоръчват контрол на витаминните нива преди и след лечение и при необходимост заместителна терапия.

От изводите на литературния обзор става ясно, че лечението с ЛКИГ е един много ефективен лечебен метод за пациентите с късен паркинсонизъм.

Подобряват се драматично както двигателните, така и немоторните симптоми на паркинсонизма и значително се подобрява качеството на живот.

Заклучението на литературния обзор аргументирано обосновава необходимост от провеждане на системно, продължително проучване на ефективността и безопасността на лечението с ЛКИГ при българската популация.

Литературният обзор е подробен, актуален и добре конструиран. Литературните данни дават основание на дисертацията да формулира правилно и ясно целта и задачите на дисертационната работа.

В следващата глава са представени клиничния контингент и използваните методи. Изследвани са стационарно болни от клиника по двигателни нарушения при МБАЛНП „Св.Наум“ и неврологична клиника на УМБАЛ „Александровска“- общо 116 пациента. В изследването са включени и 10 пациента от клиника в ХанOVER, Германия. Всички пациенти са изследвани през периода 2009-2016 г. с клинично сигурна диагноза идиопатична ПБ съобразно критериите на UK brain bank и Национален консенсус за диагностика и лечение на ПБ. Групата с ЛКИГ е 71 човека, а контролната група- 55 пациента, които са разделени в три групи- ЛКИГ група, контролна група и немска група. Клиничният контингент е добре подбран и достатъчен, за да се направят достоверни изводи и заключения. Използвани са следните методи на изследване:

1. Клинично изследване
2. Модифицирана скала на Hoehn& Yahr
3. Скала за отчитане на клиничния отговор- Treatment response scale (TRS)
4. Beck's depression inventory (BDI)- въпросник за депресия на Бек
5. Mini mental state examination- MMSE
6. PDQ-39/ Parkinson's disease questionnaire
7. EQ-5D-3L
8. Инструментални методи- електроневрографски и лабораторни (изследване на ниво на Вит. B12, фолиева киселина и хомоцистеин)
9. Статистически методи

Следващата глава „Резултати“ от 46 страници включва собствените проучвания, които са представени в три основни раздела:

1. Демографска характеристика и клиничен сравнителен анализ на групата с лечение с ЛКИГ и тази на контролната група
2. Сравнение на групата с ЛКИГ преди и една година след започване на лечението
3. Полиневропатни увреждания, нива на Вит. B12, фолиева киселина, хомоцистеин и електрофизиологични изследвания.

В първия раздел се прави в началото демографска характеристика на някои показатели като пол, възраст, форма на паркинсонизма, продължителност на заболяването, тежест по скалата на Hoehn и Yahr. След това се представят резултатите от изследването на UPDRS III-on, UPDRS III-off, дискинезии и общ резултат от UPDRS IV.

Сравнителният анализ между двете групи показва, че пациентите от групата с ЛКИГ са по-увредени двигателно и с по-изразени странични ефекти като двигателни флукутации и дискинезии от тези от контролната група. Подборът на пациентите за лечение с ЛКИГ и критериите за включване в това лечение напълно съвпада с тези на редица други автори.

От немоторните симптоми най-често се срещат инсомния, констипация и болкови синдроми, но при сравнението се отчита статистически значима разлика единствено при болковите синдроми.

С въпросника на Beck са изследвания 55 контроли и 45 пациента от ЛКИГ група. Депресията е изявена в лека степен и при двете групи пациенти, като при тези с ЛКИГ е по-изявена депресивната симптоматика.

При изследване на качеството на живот се установява влошаване с напредване на заболяването, което е свързано с депресивната симптоматика.

Вторият раздел представлява най-важната част от дисертационната работа. Тя отразява най-точно ефективността на приложеното лечение, като сравнява състоянието в началото и след едногодишно лечение с ЛКИГ. Убедително се показва, че приложението на ЛКИГ при пациенти с късна ПБ показва продължително и сигнификантно подобрение на двигателните флукутации, значително удължава „on” периода с 42,4%, скъсява „off” периода с 55,2% и намалява продължителността и тежестта на дискинезиите с 49,5%. Получените резултати значително се доближават до редица литературни източници.

При разглеждането на немоторните симптоми се обръща особено внимание на депресивната симптоматика. Наблюдава се 28% подобрение в депресивните прояви като резултатът корелира с този на други автори. Отчита се подобрение на съня и констипацията.

Може да се обобщи, че заедно с много добрия ефект на ЛКИГ по отношение на двигателните флукутации се постига и подобрение на немоторните прояви.

При обобщен анализ на общите индекси на двата въпросника за изследване на качество на живот се установява при първия въпросник (PDQ-39) 38% подобрение в качеството на живот на пациентите след лечение с ЛКИГ, което отбелязват и други автори с подобни резултати.

В следващата глава д-р Чорбаджиева разглежда един интересен проблем, който предизвиква дискусии, отразени в литературните източници. От

направените изследвания в групата на ЛКИГ преди включването на терапията, така и при контролната група се установяват електроневрографски промени. В ЛКИГ групата преобладава аксонната увреда на двигателни влакна в 25%, докато в контролната най-изразено е засягането на сетивни и двигателни влакна в 28,6%. След терапията се добавят няколко пациента с аксонна увреда на двигателните влакна. Тези резултати са сходни с представените от други автори. Няма категорични становища, че продължителната допаминергична терапия води до полиневропатни белези и ЕМГ/ЕНГ промени. Дискуссионни са мненията и за връзката между полиневропатните промени и нивата на витамини и хомоцистеин. Повечето автори откриват връзка между ниските нива на Вит. Б6, В12 и ФК и високите нива на тотален хомоцистеин за възникване на тези прояви. Дисертантката също изследва при една група тези нива като установява леко понижение на нивото на Вит. В12 и ФК. Не се открива сигнификантна разлика при изследване на хомоцистеина, но почти при всички пациенти се установяват повишени нива в кръвта 6 месеца след започване на терапията. Особено това е изразено при немските пациенти, където стойностите на хомоцистеина са по-високи. Направена е съпоставка между количеството на приеманата леводопа и витаминните нива като се отчита, че повишаването на ЛКИГ не оказва съществено влияние върху средните стойности на Вит. В12, ФК и хомоцистеин. Тези резултати не съвпадат с някои автори, които намират понижаване на средните стойности на витамини и покачване на тоталния хомоцистеин с повишаване на дозата на леводопа. От тези изследвания и други, които касаят нарушенията на нервната проводимост на сетивни и двигателни влакна се стига до заключението, че полиневропатните увреди не трябва да се приписват единствено на терапията с леводопа и намалените витаминни нива, а според дисертантката това се дължи на комплексни механизми.

Главата „Резултати“ завършва с описание на страничните ефекти от приложението на леводопа и ПЕГ- системата. Най-честите странични ефекти според автора в ЛКИГ групата са загуба на тегло, полиневропатни оплаквания и зрителни халюцинации докато в контролната група най-чести са дискинезии, двигателни флуктуации, зрителни халюцинации. Накрая се отбелязват страничните ефекти на ПЕГ- системата. За българската популация с най-голяма честота се срещат разделянето на вътрешен от външен катетър, възникване на грануляции, повишена секреция около ПЕГ-а и усукване на вътрешен катетър. Резултатите се припокриват напълно с тези, съобщени от други автори.

В следващия раздел от 22 страници се прави много подробно и изчерпателно обсъждане, което е написано много добре и отразява детайлно всички получени резултати. В обсъждането много ясно се показва, че приложението на ЛКИГ при пациенти с късна ПБ показва продължително и сигнификантно подобрене на двигателните флуктуации, значително

удължаване на „on“ периода, намалява тежестта на дискинезиите и подобрява някои немоторни симптоми като депресия, безсъние и констипация. Отчита се също така значително подобрене в качеството на живот по отношение на подвижност, ежедневни дейности и телесен дискомфорт.

Обсъждането убедително аргументира настоящото проучване и обобщава получените резултати. Изводите са правилни, добре формулирани и реално отразяват същността на дисертационната работа. Д-р Чорбаджиева има 7 публикации, 6 в български списания и 1 в авторитетно списание с импакт фактор 2,175.

При предварителната рецензия към дисертационната работа бяха направени някои забележки, с които дисертантката се е съобразила напълно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

За първи път у нас е проведено задълбочено клинично проучване и въведен иновативен метод, който се прилага за лечение на късната ПБ, когато са изчерпани всички възможности на медикаментозната перорална терапия. Проучването е осъществено със съвременни методи на изследване като са използвани редица скали за оценка на тежестта на ПБ, клиничния отговор, оценка на немоторните прояви, такива за качеството на живот, електрофизиологични и статистически методи.

За първи път у нас се прилага ефективен метод, който показва значително и продължително подобрене на двигателните флукуации, удължаване на „on“ периода, скъсяване на „off“ периода и намаление на продължителността и тежестта на дискинезиите при български пациенти.

За първи път у нас са установени полиневропатни увреждания при ПБ с предимно аксонално увреждане на двигателни и сетивни влакна. Изтъква се значението на витаминния дефицит на B12, фолиева киселина и високото ниво на хомоцистеин, като се дискутира значението им за развитие на тези прояви.

Дисертационната работа е лично дело на дисертанта и има всички основания да бъде представена пред научно жури за официална защита. Давам своето **ПОЛОЖИТЕЛНО СТАНОВИЩЕ** и препоръчам на членовете на научното жури да гласуват положително за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ на д-р Елена Бориславова Чорбаджиева.

Рецензент:

Доц. Д-р Димитър Георгиев, дм

