ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук профессора Г.А. Батищевой на диссертацию Татьяны Николаевны Кузьминой на тему: «Рациональная фармакологическая коррекция синдрома диабетической стопы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет 21.2.005.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы

Высокая заболеваемость сахарным диабетом, который ведет к инвалидизации пациентов в связи с формированием макро- и микрососудистых осложнений, представляет большую медицинскую и социальную значимость.

Поиск путей оптимизации медикаментозной терапии сахарного диабета и его осложнений представляет одну из важнейших задач клинической фармакологии, поскольку клиническое течение заболевания у пациентов с синдромом диабетической стопы имеет неуклонную тенденцию к ухудшению. Причиной инвалидизации пациентов нередко является возникновение гангрены с ампутацией конечности.

Необходимость фармакологической коррекции гипергликемии с одновременным воздействием на инфекционно-воспалительный процесс создают необходимость в комплексной фармакотерапии пациентов при синдроме диабетической стопы.

Современные подходы в лечении этой крайне тяжелой группы пациентов ориентированы преимущественно на коррекцию нарушений углеводного обмена, влияние на инфекционно-воспалительный процесс, улучшение микроциркуляции, однако клиническая практика показывает недостаточную эффективность проводимой терапии.

Сохраняется необходимость в разработке новых подходов к лечению больных с синдромом диабетической стопы, наряду с рациональным назначением гипогликемических и противомикробных препаратов.

Для оптимизации фармакотерапии важное значение имеет углубленное изучение патогенеза заболевания, а также оценка реальных клинических условий назначения лекарственных средств в соответствии с существующими клиническими рекомендациями.

Диссертационная работа Т.Н. Кузьминой, направленная на оптимизацию фармакотерапии пациентов с синдромом диабетической стопы, является своевременной и актуальной.

Поиск препаратов для повышения эффективности фармакотерапии синдрома диабетической стопы имеет важное значение для клинической практики, открывая возможность достижения эпителизации дефектов диабетической язвы нижних конечностей.

Научная новизна полученных результатов

Автором выполнено фармакоэпидемиологическое исследование, направленное на оценку реальной клинической практики фармакотерапии пациентов с синдромом диабетической стопы на основе клинических, демографических и инструментально-лабораторных показателей. Это позволило впервые в условиях Волгоградского региона определить преобладающую модель пациента с синдромом диабетической стопы.

В диссертационном исследовании проведен анализ гипогликемической и противомикробной терапии в медицинских организациях региона, ее соответствия стандартам и клиническим рекомендациям, что позволило выделить факторы, снижающие эффективность фармакотерапии синдрома диабетической стопы.

Автором проведена оценка резистентности микрофлоры, вызывающей инфекционно-воспалительный процесс при синдроме диабетической стопы. Новизна исследования связана с анализом применения противомикробных средств на основе PDD-методологии, определившей значительную частоту назначения препаратов, для которых отмечена устойчивость патогенной микрофлоры.

В исследовании впервые показана значимость метода лазерной доплеровской флоуметрии для оценки динамики показателей состояния микроциркуляторного русла нижних конечностей при включении в комплексную фармакотерапию синдрома диабетической стопы прямых оральных антикоагулянтов (дабигатран и ривароксабан).

На основании клинических данных, контроля состояния микроциркуляции, сроков эпителизации дефектов кожных покровов в исследовании обосновано включение в терапию синдрома диабетической стопы антикоагулянтов (дабигатран и ривароксабан).

В результате анализа нормативных документов, применяемых в клинической практике у пациентов с сахарным диабетом, автором разработан алгоритм поддержки принятий решения при фармакотерапии синдрома диабетической стопы.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Объем выполненных исследований позволяет считать полученные результаты достаточными и достоверными.

Ретроспективная часть исследования включает данные 510 пациентов с синдромом диабетической стопы. В работе указаны гендерные и возрастные особенности пациентов, тяжесть клинических проявлений патологического процесса, структура сопутствующих заболеваний, лекарственные препараты, которые назначались при госпитализации в хирургические отделения стационаров Волгограда и Волгоградской области.

Проспективное исследование выполнено с применением метода лазерной доплеровской флоуметрии у 30 здоровых добровольцев, 50 пациентов с сахарным диабетом без синдрома диабетической стопы, 50 пациентов, страдающих синдромом диабетической стопы, что позволило провести сравни-

тельную оценку состояния периферического кровотока у здоровых лиц и больных в зависимости от тяжести течения заболевания.

Дополнительным этапом исследования было сравнительное проспективное наблюдение 46 пациентов с синдромом диабетической стопы и фибрилляцией предсердий, которые по показаниям получали прямые оральные антикоагулянты (ривароксабан, дабигатран). У пациентов оценивали риски геморрагических осложнений, проводили контроль коагулограммы. Полученные с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии данные указывают на возможность улучшения состояния микроциркуляции при фармакотерапии, включающей прием антикоагулянтов.

В исследовании проведена статистическая обработка результатов с применением методов непараметрической статистики - критерия Вилкоксона и критерия Манна-Уитни. Для определения характера распределения использован критерий Колмогорова-Смирнова.

При формулировке выводов указаны результаты диссертационного исследования. Практические рекомендации сформулированы на основе данных, полученных в исследовании.

Научно-практическая значимость полученных соискателем результатов

Автором проведена оценка реальной клинической практики фармакотерапии пациентов с синдромом диабетической стопы в условиях региона и определена преобладающая группа пациентов с учетом возраста, тяжести течения основного заболевания и сопутствующей патологии. Практическая значимость полученных результатов заключается в возможности планирования ресурсов здравоохранения на лечение данной нозологии.

В диссертационном исследовании, наряду с данными по антибиотикорезистентностности, проведен анализ применения противомикробных препаратов в клинической практике на основе PDD - методологии. Это имеет важное значение для формирования рекомендаций по применению противомикробных препаратов у пациентов с синдромом диабетической стопы в региональных условиях.

Полученные данные о диагностических возможностях лазерной доплеровской флоуметрии могут использоваться для контроля эффективности фармакотерапии у пациентов с синдромом диабетической стопы.

Автором разработан алгоритм оптимизации выбора препаратов при лечении синдрома диабетической стопы, включающий оценку тяжести процесса, данные лазерной доплеровской флоуметрии, динамику процесса эпителизации раны, определение риска геморрагических осложнений, контроль показателей коагулограммы.

В работе представлен алгоритм поддержки принятия решения практикующими врачами по вопросам лечения синдрома диабетической стопы на основе действующих нормативно-правовых документов.

Общая характеристика работы

Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, описание материалов и методов, 4 главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий 143 источника, из них 76 отечественных и 67 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 42 рисунками и содержит 16 таблиц.

В первой главе проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, указан патогенез нарушений кровообращения в микроциркуляторном русле нижних конечностей в развитии синдрома диабетической стопы, подробно изложены основные принципы современной фармакотерапии синдрома диабетической стопы.

Вторая глава содержит описание материалов и методов исследования. Указаны критерии включения и исключения пациентов и протокол выполнения каждого этапа исследования.

В третьей главе даны результаты фармакоэпидемиологического исследования по оценке качества фармакотерапии у больных с синдромом диабетической стопы, проведен анализ выполнения клинических рекомендаций и стандартов оказания медицинской помощи у больных с синдромом диабетической стопы. Оценка врачебных назначений противомикробных препаратов выполнена с помощью PDD-методологии.

В четвертой главе представлены результаты проспективного исследования по изучению микроциркуляции в нижних конечностях с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии у 100 пациентов и 30 здоровых добровольцев. У пациентов определены особенности микроциркуляции в зависимости от тяжести клинического течения синдрома диабетической стопы.

В пятой главе приведены результаты проспективного сравнительного исследования эффективности и безопасности применения ривароксабана и дабигатрана у 46 пациентов с синдромом диабетической стопы и фибрилляцией предсердий для эпителизации диабетической язвы. Текст диссертации иллюстрирован фотографиями с локальными дефектами кожных покровов на этапе скрининга и на фоне терапии ривароксабаном и дабигатраном.

В шестой главе представлены результаты анализа действующей нормативно-правовой документации для ведения пациентов с сахарным диабетом.

Седьмая глава включает обсуждение полученных результатов и их оценку с учетом проводимых ранее исследований.

По материалам диссертации опубликовано 18 работ, из них 3 статьи в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 2 статьи опубликованы в изданиях базы Scopus.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, оформлен в соответствии с требованиями.

При ознакомлении с текстом диссертации следует отметить опечатки и неудачные стилистические выражения. Кроме того, имеются отдельные недостатки при оформлении текста:

В главе 3 на стр. 63 автором в качестве недостатков ведения пациентов указывает, что в медицинской документации нет сведений о виде и характере транспортировки биологического материала, выборе транспортной среды, технологии проведения первичного посева биологических образцов, методах оценки антибиотикочувствительности выделенных патогенов. С этим сложно согласиться, так как в истории болезни данная информация обычно не указывается.

В тексте работы (таблица 4.2, таблица 5.1, таблица 5.2, таблица 5.3), указаны относительные показатели (%) без количества наблюдаемых пациентов, что затрудняет анализ полученных данных.

В главе 5 отсутствуют сведения о назначенных гипогликемических препаратах, но при этом дана динамика показателей углеводного обмена (таблица 5.2 и таблица 5.3) на фоне приема антикоагулянтов.

На стр. 96 указаны сведения об увеличении концентрации ривароксабана в 1,4 раза в плазме крови у пациентов с почечной недостаточностью, однако автором не уточняется, каким образом получен результат.

На стр.107 указаны сведения об использовании действующих нормативно-правовых документов при ведении больных с синдромом диабетической стопы врачами различных специальностей (эндокринологи, хирурги, врачи общей практики). При этом неясно, на каком этапе исследования и каким образом была получена данная информации (опрос, анкетирование).

Принципиальных замечаний по диссертации нет. При ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. В выводе № 3 вы указываете на фармакотерапевтическую инертность в схемах терапии СД 2, перечисляя назначенную терапию (инсулины, ПССП), как вы объясняете полученные данные ?

2. В диссертационном исследовании для контроля эффективности и безопасности фармакотерапии антикоагулянтами вы контролировали показатели ПВ и АЧТВ, объясните ваш выбор этих лабораторных показателей ?

3. При оценке влияния на скорость эпителизации диабетической язвы нижних конечностей вы сравнивали 2 группы пациентов, в лечение которых входили ривароксабан или дабигатран. Какова возможная эффективность фармакотерапии синдрома диабетической стопы при назначении схемы лечения, исключающей прием ривароксабан или дабигатрана ?

4. Почему в фармакотерапию пациентов с синдромом диабетической стопы не были включены вазоактивные препараты ?

5. Как вы можете обосновать включение нового показания в инструкцию прямых оральных антикоагулянтов для лечения диабетической стопы, если у пациента будет синусовый ритм ?

Заключение

Диссертация Татьяны Николаевны Кузьминой «Рациональная фармакологическая коррекция синдрома диабетической стопы» является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой и содержит новое решение актуальной научной задачи, связанной с вопросами оптимизации фармакотерапии больных с синдромом диабетической стопы, что имеет существенное значение для фундаментальной и практической медицины. По актуальности темы, научной новизне, теоретической и научно-практической значимости, объему проведенных исследований диссертация полностью соответствует критериям, указанным в «Положении о порядке присуждения ученых степеней», утвержденном Правительством Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (в редакции от 01 октября 2018 года с изменениями от 26 мая 2020 года), а ее автор Т.Н. Кузьмина достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент
доктор медицинских наук по специальности
14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология, профессор,
заведующая кафедрой клинической фармакологии
ФГБОУ ВО «Воронежский государственный
Медицинский университет имени Н.Н.Бурденко»
Минздрава России Г.А. Батищева

194005, г. Воронеж, ул. Студенческая, д.10
Email: secr@vsmaburdenko.ru Тел.: (473) 259 – 38 – 05

Подпись д.м.н., профессора Г.А. Батищевой удостоверяю:
Секретарь Ученого совета ФГБОУ ВО
«Воронежский государственный
Медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
Минздрава России
доктор медицинских наук Л.А. Титова

«19» ноября 2021 г.

Председателю совета 21.2.005.02 на базе
ФГБОУ ВО
«Волгоградский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
академику РАН, д.м.н., профессору
Петрову В.И.

Я, Батищева Галина Александровна, доктор медицинских наук, профессор,заведующая кафедрой клинической фармакологииФГБОУ ВО «Воронежский Государственный Медицинский Университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, согласа быть официальным оппонентом по диссертации Кузьминой Татьяны Николаевны «Рациональная фармакологическая коррекция синдрома диабетической стопы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология.

Доктор медицинских наук
(14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология),
профессор,заведующая кафедрой клинической фармакологии
ФГБОУ ВО «Воронежский государственный
Медицинский университет имени Н.Н.Бурденко»
Минздрава России Г.А. Батищева

Подпись д.м.н., профессора Г.А.Батищевой заверяю
Начальник УК ФГБОУ ВО «Воронежский Государственный
Медицинский Университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России С.И.Скорынин

«7» сентября 2021 г.

СВЕДЕНИЯ ОБ ОППОНЕНТЕ

по диссертации Кузьминой Татьяны Николаевны «Рациональная фармакологическая коррекция синдрома диабетической стопы» на соискание ученой степени кандидата медицинских по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакологи

Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, ее ведомственной принадлежности ,города), должность	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Шифр специальности и отрасль науки	Основные 3 работы (за последние 5 лет)
Батищева Галина Александровна	1959, РФ	ФГБОУ ВО «Воронежский Государственный Медицинский Университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, заведующая кафедрой клинической фармакологии	Доктор медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология	Профессор	14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология	1.Хамбуров В.В., Батищева Г.А., Чернов Ю.Н. и соавт. Критические звенья патогенеза сахарного диабета 2 типа и современные подходы к фармакологической коррекции//Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - 2019. - Т. 18. - № 1. - С. 23-29. 2. Кетова Е.С., Хамбуров В.В., Жаркова И.Д., Хамбуров С.В., Батищева Г.А. и соавт. Контроль тромбоцитарного звена у больных сахарным диабетом на фоне сопутствующей патологии//Молодежный инновационный вестник.- 2018.- Т. 7.- № S1. - С. 294-295. 3. Суровцева М.В., Немцева А.А., Батищева Г.А. и соавт. Клинико-фармакологическая оценка терапии пациентов с сахарным диабетом типа 2//Молодежный инновационный вестник. - 2017. - Т. 6. - № 2. С. - 333-334.

Заведующая кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Воронежский Государственный Медицинский Университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук (14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология) Г.А.Батищева

Подпись д.м.н., профессора Г.А.Батищевой заверяю
Начальник УК ФГБОУ ВО «Воронежский Государственный Медицинский Университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России С.И. Скорынин

«7» сентября 2021 г.