

ОТЗЫВ

**официального оппонента Магницкой Ольги Валерьевны на
диссертацию Емельянова Евгения Сергеевича «Фармакогенетическое и
фармакоэпидемиологическое исследование неалкогольной жировой
болезни печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа»,
представленную на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук по специальности
14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.**

Актуальность темы диссертации

Представленная диссертационная работа Емельянова Евгения Сергеевича рассматривает лечение неалкогольной жировой болезни печени препаратами эссенциальных фосфолипидов. Актуальность темы подтверждается частым выявлением неалкогольной жировой болезни печени в популяции. При прицельном обследовании её выявить можно у 15-37% населения, в зависимости от возраста обследуемых, а при наличии таких заболеваний как сахарный диабет или ожирение у 90–100% больных. Клиническое значение неалкогольной жировой болезни печени определяется прогрессивным снижением функции печени и сочетанием с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний – гиперлипидемией, гипергликемией, ожирением или избыточной массой тела. Кроме того по данным последних исследований неалкогольной жировой болезни печени в большей степени определяет исход именно сосудистых заболеваний, чем исход собственно поражения печени. Выше сказанное можно отнести и к сахарному диабету 2 типа, острые осложнения которого в настоящее время встречаются не часто, в то время как микро- и макрососудистые осложнения относятся к высоко затратным статьям медицинских бюджетов всех уровней.

Для каждого из рассматриваемых заболеваний характерно длительное отсутствие или минимальное количество жалоб, не причиняющих

существенных неудобств больному, что является фактором, ограничивающим их своевременную диагностику и лечение, именно как предикторов сердечно-сосудистых заболеваний.

Несмотря на наличие стандартов лечения неалкогольной жировой болезни печени, чёткое соблюдение инструкций к лекарственным средствам, часто отмечается высокая интра- и межиндивидуальная вариабельности действия препаратов эссенциальных фосфолипидов. Данный факт может быть обусловлен различными, не всегда учитываемыми исходными показателями здоровья на момент назначения препаратов, а также индивидуальными, генетическими, особенностями организма. Всё это диктует необходимость разработки новых методик оценки самих пациентов, перед началом применением рассматриваемой группы лекарств.

Таким образом, можно уверенно констатировать, что представленная работа, рассматривающая неалкогольной жировой болезни печени и сахарный диабет через призму сердечно-сосудистых заболеваний, с учётом в качестве индивидуализирующего критерия генетических особенностей, относится к актуальным проблемам современной медицины.

Новизна проведенных исследований и полученных результатов.

В диссертационной работе, Емельянова Е.С. впервые излагаются новые результаты изучения приверженности к лечению у больных в зависимости от наличия остро возникших макрососудистых осложнений и длительности течения сахарного диабета 2 типа. Исследован полиморфизм гена аполипопротеина Е у больных с сочетанием неалкогольной жировой болезни печени и сахарным диабетом 2 типа, определена частота аллелей (Е2 и Е4), располагающих к дислипидемии. Рассчитана клинико-экономическая эффективность применения эссенциальных фосфолипидов, последовательно соотнесённая с типично учитываемыми биохимическими критериями (холестерин, трансаминазы, билирубин), показателем компенсации углеводного обмена (гликированный гемоглобин), полиморфизмом гена

аполипопротеина Е и одновременном учёте всех наблюдаемых признаков. Впервые, на примере препарата отечественного производства (глицирризиновая кислота + фосфолипиды) рассчитана стоимость применения эссенциальных фосфолипидов в составе терапии больных диабетом, применительно к снижению гликированного гемоглобина. Предложены для лечения, диагностированной на основании клинического обследования неалкогольной жировой болезни печени, наиболее удачные моменты старта курсового приёма эссенциальных фосфолипидов.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертация выполнена на достаточном фактическом материале. В клиническую часть исследования включены 133 больных с установленными диагнозами сахарного диабета 2 типа и неалкогольной жировой болезни печени, разделённые рандомизацией методом последовательных номеров на опытную (66 человек) и контрольную (67 человек) группы. Отбор происходил на основании изучения 420 карт амбулаторных пациентов.

Для определения приверженности к лечению в диссертационное исследование дополнительно включались 152 больных с сахарным диабетом 2 типа, а также для определения фармакоэпидемиологических показателей, использован анализ электронных баз данных 2438 амбулаторных пациентов и 643 госпитализированных с острыми формами нарушения мозгового или коронарного кровообращения.

Оценка достоверности полученных результатов проводилась с помощью непараметрических статистических критериев.

Из материалов, представленных в диссертации, следуют научно обоснованные выводы, принципиально совпадающие основным представлениями современной медицины. Новые полученные данные вынесены на защиту. В той части работы, где полученные результаты нуждаются в дальнейшем изучении – автор прямо указывает на

необходимость проведения дополнительных исследований. Всё это позволяет сделать заключение о достоверности изложенных сведений. Итогом работы можно считать расширение диагностического спектра исследований у больных с неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа – исследование полиморфизма гена аполипопротеина Е, с целью повышения прогнозируемости клинических эффектов лечения эссенциальными фосфолипидами и оптимизации подбора больных.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению

Диссертация оформлена традиционно. Объём – 152 страницы машинописного текста, состоит из типичных разделов, завершающихся краткими резюме. Объём глав работы достаточный, структура построения последовательно подводит к решению задач исследования. Изложение материала сопровождается 45 таблицами и 10 рисунками.

Обзор литературы затрагивает вопросы, распространённости неалкогольной жировой болезни печени, этиологии и патогенеза, методов диагностики, современных подходов к лечению. В этом же разделе освещаются известные данные о генетических маркёрах сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, обосновывается интерес автора к оценке эффектов аполипопротеинов в целом и изучаемого аполипопротеина Е в частности, приводятся данные об экономических аспектах диагностированной неалкогольной жировой болезни печени.

Вторая глава, посвящена описанию материалов и методов. Кроме общего клинического обследования больных, в ней изложены критерии установления диагнозов сахарного диабета и неалкогольной жировой болезни печени, описываются особенности использованных биохимических и ультразвуковых методик исследований. Приводятся данные об определении полиморфизма гена аполипопротеина Е методом полимеразно-цепной реакции и психологическом тестировании. Присутствуют разделы

характеризующие исследование с точки зрения клинической фармакологии, такие как «Клинико-экономическая оценка использования эссенциальных фосфолипидов у больных с неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа», оценка нежелательных реакций, фармако-эпидемиологическая характеристика больных.

Третья глава рассматривает такие важные вопросы лечения как приверженность к лечению – основу успешной фармакотерапии. Комплаентность изучена не только у опытной и контрольной групп исследования эссенциальных фосфолипидов, но и в группах объединённых по принципу длительности течения и наличию остро развившегося сосудистого осложнения диабета. Сравнивается распространённость неалкогольной жировой болезни печени, проводимая фармакотерапия у пациентов с остро возникшими формами макрососудистых осложнений и наблюдающимися в поликлинической практике больными сахарным диабетом.

Четвёртая глава представляет собой итоги применения эссенциальных фосфолипидов в том виде, в котором обычно, при достаточном количестве наблюдений может увидеть их врач терапевтической специальности, т.е. что было до начала приёма и стало на момент окончания. В пятой главе дана оценка итогам исследования полиморфизма гена аполипопротеина E и результаты лечения с дифференцировкой по наличию или отсутствию аллелей располагающих к дислипидемии.

В шестой, завершающей собственные исследования, главе полученные клинические данные интерпретируются с позиций экономического анализа эффективности эссенциальных фосфолипидов.

В обсуждении результатов затрагивается основное направление лечения неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета 2 типа – снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Приводится анализ данных характеризующих страны с наибольшей численностью

больных диабетом, где подчёркивается принципиальное значение не только объёма средств, вкладываемых в лечение и профилактику неинфекционных заболеваний, но и проведение разъяснительной работы. В заключительной части обсуждения приводятся собственные данные, оценивающие экономическую результативность применения эссенциальных фосфолипидов, на основании исследований полиморфизма гена аполиipoproteина E и гликированный гемоглобин как в отношении влияния на суррогатные (биохимические) критерии, так и с учётом прогностического значения прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний.

В список литературы включено 310 источников, 63 – русскоязычные, 247 – иностранные.

Выводы в работе соответствуют задачам и способствуют достижению поставленной цели. Задачи исследования решены успешно. Практические рекомендации следуют из представленного материала диссертационной работы, кратко сформулированного в выводах.

Содержание автореферата раскрывает сущность проводимых исследований. По материалам диссертации издано 10 работ, 4 из которых – в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Значимость результатов, полученных в диссертации, для теории и практики

Теоретическое значение выполненной работы можно охарактеризовать как расширение границ традиционного диагностического спектра исследований с целью дифференцированного подхода, и повышения клинико-экономической эффективности препаратов у лиц получающих фосфолипиды.

Практическое значение определяется в первую очередь акцентом на полной и качественной оценке каждым врачом диагностических мероприятий, проведённых смежными специалистами, необходимостью построения преемственной разъяснительной работы на всех уровнях

оказания медицинской помощи, с целью повышения приверженности больных к лечению.

Практическое и теоретическое значение подтверждается возможностью применения использованных методик в повседневной работе врачами общей практики, терапевтами и врачами-специалистами, принимающими участие в лечении больных с неалкогольной жировой болезнью печени, и использованием полученных результатов для дальнейших разработок совершенствования лечения.

Замечания по диссертационной работе

В качестве замечаний работы следует отметить некоторые стилистические неточности в тексте диссертации. Однако, отмеченные недостатки не влияют на общую положительную оценку диссертации.

В процессе изучения работы сформулированы вопросы, в связи с которыми хочется узнать мнение автора:

1. Проводилась ли стратификация пациентов по исходной сахароснижающей терапии в группах контроля и лечения эссенциальными фосфолипидами?
2. Почему в фармакоэкономическом исследовании в качестве критериев эффективности и безопасности использовали динамику показателей, а не достижение их целевых значений?

Данные вопросы не носят принципиального характера и не умаляют высокую научно-практическую значимость представленной диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа Е.С.Емельянова на тему «Фармакогенетическое и фармакоэпидемиологическое исследование неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной исследовательской работой. В ней содержится новое решение важной проблемы по научной

специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология – Оптимизация лечения неалкогольной жировой болезни печени, в составе комплексной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа.

По научной новизне, практической значимости, методическому уровню выполненного исследования, диссертация Емельянова Евгения Сергеевича «Фармакогенетическое и фармакоэпидемиологическое исследование неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа» соответствует всем требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент

Магницкая Ольга Валерьевна

профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ и клинической аллергологии ФУВ ГБОУ ВПО Волгоградского государственного медицинского университета Минздрава России,

доктор медицинских наук по специальности

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1.

e-mail: post@volgmed.ru

Подпись д.м.н., профессора О.В.Магницкой

заверяю

начальник отдела кадров

ГБОУ ВПО ВолГМУ Минздрава России,

«___» _____ 2015 г.

ФИО

Публикации, близкие тематике диссертационного исследования

1. Магницкая О.В., Смусева О.Н., Лиходеева Ю.В., Ерёменко А.С. АТС/DDD анализ потребления лекарственных средств для лечения хронических форм ИБС в стационарах Волгограда //Клиническая фармакология и терапия. – 2009. - №6. - с. 90-92.
2. Петров В.И., Смирнова Л.А., Магницкая О.В., Рябуха А.Ф., Кузнецов К.А., Сучков Е.А. Количественное определение аторвастатина для проведения терапевтического лекарственного мониторинга, установления фенотипирования по активности СYP450 и межлекарственного взаимодействия у больных ИБС //Биомедицина. – 2010. - №3. – с. 108-109.
3. Петров В.И., Магницкая О.В., Ерёменко А.С., Горбачёва О.В., Сидоркина А.В., Пономарёва Ю.В. Особенности лечения ишемической болезни сердца на фоне бронхообструктивной патологии (фармакоэпидемиологическое исследование) //Астраханский медицинский журнал. – 2011. - №1. – с.256-261.
4. Рябуха А.Ф., Кузнецов К.А., Магницкая О.В., Смирнова Л.А., Сучков Е.А., Ефимова А.А., Толкачёв Б.Е. Особенности количественного определения аторвастатина в плазме крови пациентов с ишемической болезнью сердца //Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2011. – вып.1 (37). – с.53-55.
5. Рябуха А.Ф., Сучков Е.А., Кузнецов К.А., Магницкая О.В., Смирнова Л.А., Ефимова А.А., Толкачёв Б.Е. Разработка хроматографического метода количественного определения аторвастатина в плазме крови больных ишемической болезнью сердца //Ремедиум. Журнал о рынке лекарств и медицинской технике. – 2011. – №4. – с. 181.
6. Кузнецов К.А., Рябуха А.Ф., Магницкая О.В., Смирнова Л.А., Сучков Е.А., Ефимова А.А. Количественное определение ивабрадина в плазме крови методом ВЭЖХ у больных ишемической болезнью сердца //Ремедиум. Журнал о рынке лекарств и медицинской технике. – 2011. – №4. – с. 180.
7. Кузнецов К.А., Рябуха А.Ф., Магницкая О.В., Смирнова Л.А., Сучков Е.А., Ефимова А.А. Количественное определение ивабрадина у больных ишемической болезнью сердца //Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2011. – вып.2 (38). – с. 48-50.
8. Петров В.И., Шишиморов И.Н., Магницкая О.В., Пономарева Ю.В. Фармакоэкономическая эффективность мониторинга уровня выдыхаемого оксида азота для персонализированного назначения базисной терапии атопической бронхиальной астмы у детей. Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10 (1): 196–199.
9. Магницкая О.В., Пономарева Ю.В., Рязанова А.Ю., Ефимова А.А., Чететкина Е.М., Идельбаева Э.С., Букина Н.Ю., Володина Л.А., Карташова Т.Р., Горюшкина А.А. Фармакоэпидемиологическое исследование терапии Н.рylogi- инфекции у взрослых и детей Волгограда. Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10(1): 185–188.
10. Экономическая оценка влияния коррекции сопутствующего дефицита магния на эффективность базисной терапии неконтролируемой бронхиальной астмы у детей

Петров В.И., Шишиморов И.Н., Магницкая О.В., Пономарева Ю.В.
ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и
фармакоэпидемиология. 2014; 1: 21-25