

«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор
по научной работе
ГБОУ ДПО РМАПО
Минздрава России
д.м.н., профессор

_____ **А.Г. Куликов**
« ____ » _____ **2015 г.**

ОТЗЫВ

**ведущей организации - ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
последипломного образования» Министерства здравоохранения РФ
о научно-практической ценности диссертации
Королевой Марины Владимировны на тему
«Гепатопротекторные свойства и фармакодинамика лекарственных
средств, влияющих на метаболические процессы, у больных с экзогенно-
токсическими поражениями печени» представленной
на соискание учёной степени доктора медицинских наук
по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология в
Диссертационный совет Д 208.008.02 при ГБОУ ВПО «Волгоградский
государственный медицинский университет» Минздрава России.**

Актуальность темы выполненной работы

Представленная диссертационная работа М.В. Королевой посвящена проблеме оптимизации фармакотерапии экзогенно-токсических поражений печени, благодаря включению в схемы лечения лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы. Экзогенно-токсические поражения печени чаще всего развиваются вследствие воздействия алкоголя и его суррогатов, лекарственных препаратов, продуктов бытовой химии, пестицидов, профессиональных вредностей. Ключевыми патогенетическими механизмами повреждения печеночных структур при этом являются цитолиз, холестаз, воспаление, нарушения регенерации и метаболических процессов, окислительный стресс. Исследования, проводимые в экспериментах на лабораторных животных, в основном проходят в условиях незначительного повреждения печени, в то время как у человека часто наблюдается тяжелый

гепатит с циррозом и печеночной недостаточностью. По этой причине, исследования, проводимые в условиях реальной клинической практики, приобретают решающее значение для развития новых терапевтических стратегий. В современных условиях лечение экзогенно-токсических гепатитов проводится согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации и по-прежнему базируется на исключении повреждающего фактора и кратковременном воздействии кортикостероидов, симптоматических средств, диеты и гепатопротекторов. Однако, несмотря на попытки улучшить результаты лечения и выживаемость пациентов, применяемые лекарственные средства почти у 40% больных с тяжелыми формами поражения печени не позволяют достичь клинически значимого улучшения. В связи с этим продолжается постоянный поиск методов и средств по повышению эффективности патогенетической терапии экзогенно-токсических поражений печени.

В последние годы, как в России, так и за рубежом наблюдается рост распространенности токсических гепатитов. Количество потребляемого алкоголя в нашей стране в два раза выше, чем в Европе. Согласно Докладам Всемирной организации здравоохранения 2010, 2014 гг. токсическое поражение печени при отравлениях алкоголем и суррогатами алкоголя характеризуется значительной тяжестью, высокой смертностью и занимает ведущее место по количеству смертельных исходов. Необходимо отметить, что экономические затраты на лечение патологий, связанных со злоупотреблением алкоголем и его суррогатами, составляют до 12% общей суммы затрат на охрану здоровья.

Следующей по распространенности причиной развития экзогенно-токсического гепатита является лекарственно-индуцированное поражение печени. Наиболее часто гепатотоксическое влияние оказывают препараты, применяемые для специфической противотуберкулезной химиотерапии. Несмотря на успехи противотуберкулезной терапии, часто развивающиеся побочные эффекты ограничивают проведение полноценной химиотерапии и являются одной из важнейших причин недостаточной ее эффективности. Это вызвано тем, что

зачастую, приходится не только изменять режим лечения, но и отказываться от применения наиболее эффективных по отношению к микобактерии туберкулёза препаратов. Взаимно отягчающее воздействие туберкулёза и патологии печени, необходимость длительного использования противотуберкулёзных препаратов, создают условия для развития в процессе лечения лекарственных осложнений.

Клинико-лабораторные особенности и патогенетические механизмы поражения печени при экзогенно-токсических гепатитах изучены недостаточно. Однако известно, что на решающих этапах патогенеза возникают неспецифические изменения, обусловленные общностью механизмов нарушения метаболических процессов, окислительным стрессом и развитием клеточных повреждений.

В связи с этим, представленная диссертационная работа М.В. Королевой, посвященная оптимизации терапии экзогенно-токсических гепатитов с помощью лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы, обладающих антиоксидантными и антигипоксантами свойствами, является весьма актуальной.

Научная и практическая ценность диссертации

Значимость результатов представленной научно-исследовательской работы может быть оценена весьма высоко, так как она обосновывает патогенетическую целесообразность включения лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы, в фармакотерапию токсического поражения печени. Результаты исследования имеет непосредственный выход в практику, что подтверждается предложенными Королевой М.В. алгоритмами оптимизации схем лечения и профилактики токсических гепатитов, развившихся вследствие отравления суррогатами алкоголя, злоупотребления алкоголем или применения гепатотоксичных препаратов, с помощью таурина и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата.

В исследовании М.В. Королевой впервые в условиях реальной клинической практики изучены клинико-лабораторные особенности и

распространенность экзогенно-токсических поражений печени, развившихся в результате отравления суррогатами алкоголя, злоупотребления алкоголем и на фоне специфической противотуберкулезной химиотерапии, в Волгоградской области, что позволяет оптимизировать тактику ведения больных. Изучен иммунологический статус больных токсическими гепатитами и выявлены иммуномодулирующие свойства оригинального отечественного препарата таурина и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата в фармакотерапии экзогенно-токсических поражений печени. Автором доказано, что таурин является эффективным средством лечения экзогенно-токсических поражений печени и на фоне его применения наблюдается клиническое улучшение, уменьшение проявлений поражения печени, снижается интоксикация, нормализуется неспецифическая резистентность организма, разработан и научно обоснован эффективный метод профилактики лекарственно-индуцированного поражения у больных туберкулезом легких, получающих стандартную специфическую химиотерапию, с помощью таурина. Впервые научно обоснованы с позиций фармакоэкономического анализа наиболее эффективные режимы применения таурина и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата для профилактики и лечения экзогенно-токсических поражений печени. С помощью предложенных методов предполагается повысить эффективность профилактики и лечения экзогенно-токсических поражений печени и получить экономический эффект за счет сокращения сроков стационарного лечения.

Результаты диссертационного исследования Королевой М.В. внедрены в практику работы гастроэнтерологических отделений многопрофильных больниц города Волгограда: Негосударственного учреждения здравоохранения "Отделенческая клиническая больница на ст. Волгоград-1 ОАО "РЖД", ГУЗ "Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25". Метод патогенетической коррекции токсического гепатита, вследствие отравления суррогатами алкоголя, с помощью пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата и таурина внедрен в работу наркологической службы Волгоградской области,

ГБУЗ «Волгоградского областного наркологического диспансера». Методы оптимизации профилактики и лечения лекарственно-индуцированного поражения печени с помощью таурина внедрены в практику работы противотуберкулезной службы Волгоградской области, ГКУЗ «Волгоградский областной клинический противотуберкулёзный диспансер №1».

Основные положения работы также используются в учебном процессе при проведении занятий с врачами-интернами и клиническими ординаторами гастроэнтерологами, фтизиатрами, наркологами, студентами лечебного факультета на кафедре клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, а также представлены на семинарах для практических врачей.

Работа М.В. Королевой является актуальной для практического здравоохранения в области клинической фармакологии, терапии, гастроэнтерологии, наркологии, фтизиатрии. Особое значение исследование свойств оригинального отечественного препарата имеет в современных условиях обеспечения импортозамещения лекарственных средств. В списке опубликованных работ хотелось бы видеть больше публикаций в центральных журналах по профилю, соответствующему специальности диссертационной работы.

Значимость полученных соискателем результатов для развития клинической фармакологии

Результаты работы имеют важное значение для развития клинической фармакологии. Диссертационное исследование соответствует формуле специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология. Медицинские науки и областям исследования: п. 8. «Изучение фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия лекарственных средств, разработка наиболее рациональных комбинаций при проведении современной фармакотерапии»; п.15. «Изучение влияния лекарственных средств на качество жизни пациентов и

здоровых добровольцев»; п.17. «Фармакоэкономические исследования стоимости различных лечебных и профилактических режимов назначения лекарственных средств».

Диссертантом впервые изучено влияние таурина и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата на качество жизни больных токсическим гепатитом. В результате фармакотерапии отмечено улучшение показателей как физического, так и психологического компонентов здоровья: общего состояния здоровья; влияния физического состояния на повседневную ролевую деятельность; жизненной активности; социального функционирования; эмоционального состояния; психического здоровья. Королевой М.В. разработан эффективный алгоритм фармакотерапии экзогенно-токсических гепатитов с помощью таурина и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата. Исследование в условиях реальной клинической практики впервые продемонстрировало высокую гепатопротекторную эффективность оригинального отечественного препарата таурина в терапии токсического поражения печени, развившегося вследствие отравления суррогатами алкоголя и злоупотребления алкоголем, по динамике индексов Lille, MELD и функции Maddrey, сопоставимую с активностью пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата и превышающую эффективность урсодезоксихолевой кислоты. Автором выявлено, что при развитии экзогенно-токсического поражения печени наблюдается стойкий дисбаланс Т-клеточного иммунитета с гиперпродукцией цитокинов. Впервые показано, что таурин оказывает выраженное иммуномодулирующее действие, компенсируя дисбаланс иммунного статуса, увеличивая количество Т-лимфоцитов CD3, CD4, CD16, повышая иммуно-регуляторный индекс, снижая уровень цитотоксических лимфоцитов CD8 и концентрацию цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- α .

Фармакоэкономический анализ, проведенный автором, показал, что включение лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы, в схему фармакологической коррекции токсического поражения печени на фоне отравления суррогатами алкоголя и злоупотребления алкоголем, позволяет

сократить сроки стационарного лечения и является экономически целесообразным, обеспечивая уменьшение затрат.

Фармакотерапия лекарственно-индуцированного поражения печени, развившегося на фоне специфической противотуберкулезной терапии, впервые проведенная Королевой М.В. с помощью таурина в условиях реальной клинической практики, показала высокую эффективность препарата. Доказано, что гепатопротекторная активность таурина выше, чем у урсодезоксихолевой кислоты и значительно выше экстракта расторопши. Показано, что применение таурина способствует сохранению интенсивности противотуберкулезной терапии и сокращению сроков стационарного лечения, стабилизирует липидный профиль и систему свертывания крови, оказывает гепатопротективное действие. Автором выявлено, что при развитии лекарственно-индуцированного поражения печени на фоне противотуберкулезной терапии наблюдается стойкий дисбаланс Т-клеточного иммунитета с гиперпродукцией цитокинов, коррелирующей со степенью выраженности повреждения печени. Впервые выявлено иммуномодулирующее действие таурина у больных туберкулезом: повышение количества CD3, CD4, CD16, иммуно-регуляторного индекса и снижение CD8, и уровня цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α .

Автором разработан четкий алгоритм профилактики лекарственно-индуцированного поражения печени у больных туберкулезом с помощью таурина, который обеспечивает сохранение интенсивности противотуберкулезной терапии и сокращение сроков госпитализации, что позволяет оптимизировать тактику ведения больных.

Фармакоэкономический анализ показал, что развитие поражения печени на фоне противотуберкулезной терапии приводит к удлинению сроков стационарного лечения до 29% и повышает затраты, приходящиеся на единицу эффективности, на 46%. Включение таурина в схему фармакотерапии лекарственно-индуцированного поражения печени сокращает сроки

госпитализации и обеспечивает снижение затрат на 44%. Профилактика лекарственно-индуцированного поражения печени позволяет сохранить интенсивность противотуберкулезной терапии у 80% больных, и обеспечивает уменьшение затрат на 60%.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

С учетом научной и практической ценности полученных автором результатов, следует продолжить и развить исследования в области дальнейшего изучения гепатотропных свойств и фармакодинамики средств патогенетической терапии экзогенно-токсических поражений печени и изучение ранних маркеров тяжелого течения поражения печени и контроля эффективности их фармакологической коррекции в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении "Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга".

Данные, представленные в диссертации, следует рекомендовать к использованию в работе гастроэнтерологических, токсикологических, наркологических и терапевтических отделений стационаров и в амбулаторных условиях наркологических и противотуберкулезных диспансеров, а также к включению в учебные планы циклов профессиональной переподготовки и повышения квалификации практикующих врачей - гастроэнтерологов, терапевтов, наркологов, клинических фармакологов.

Результаты исследования позволяют рекомендовать их в качестве ранних маркеров тяжелого течения экзогенно-токсических поражений печени и контроля эффективности их фармакологической коррекции регулярный лабораторный контроль Т-клеточного иммунитета, иммуно-регуляторного индекса и концентрации цитокинов. В схемы фармакотерапии экзогенно-токсических поражений печени, развившихся вследствие употребления суррогатов алкоголя, злоупотребления алкоголем, рекомендуется включить таурин или пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат в комбинации с

урсодезоксихолевой кислотой. Рекомендовать включить в инструкцию по применению таурина в качестве показания – экзогенно-токсические поражения печени. Рекомендовать включить метод профилактики лекарственно-индуцированных поражений печени с помощью таурина в Стандарты и рекомендации по лечению больных туберкулёзом.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Королевой Марины Владимировны на тему «Гепатопротекторные свойства и фармакодинамика лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы, у больных с экзогенно-токсическими поражениями печени», является завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной научной проблемы, имеющей важное значение для медицины и клинической фармакологии, что соответствует критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, а её автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсужден на заседании кафедры клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, протокол №7 от 24.09 2015 г.

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой
клинической фармакологии и терапии
ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1
Телефон: +7 (499) 252-21-04
Факс: +7 (499) 254-98-05
e-mail: rmaro@rmaro.ru

Сычев Дмитрий Алексеевич

Подпись доктора медицинских наук, профессора Д.А. Сычева удостоверяю

Публикации, близкие тематике диссертационного исследования

1. Сычев Д.А. Эффективность и безопасность применения лекарственных средств: значение и возможности клинической фармакологии/ Журавлева М.В., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б., Архипов В.В., Олефир Ю.В., Сереброва С.Ю., Соколов А.В., Сычев Д.А.// Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2015. № 2. С. 20-24.
2. Сычев Д.А. Прогнозирование риска лекарственных взаимодействий при комбинированной фармакотерапии/ Астапова О., Сюбаев Р., Журавлева М., Сычев Д., Енгальцева Г., Васильев А.// Врач. 2014. № 1. С. 31-34.
3. Сычев Д.А. Терапевтический лекарственный мониторинг в клинике внутренних болезней: рекомендации для практикующих врачей с позиции доказательной медицины/ Крюков А.В., Сычев Д.А., Рябова А.В., Савельева М.И., Илина З.Б.// Клиническая фармакология и терапия. 2014. Т. 23. № 5. С. 84-90.
4. Сычев Д.А. Межлекарственные взаимодействия в практике интерниста: взгляд клинического фармаколога/ Сычев Д.А., Отделенов В.А.// Справочник поликлинического врача. 2014. № 12. С. 18-21.
5. Сычев Д.А. Эффективность и безопасность применения лекарственных средств: значение службы клинической фармакологии/ Кукес В.Г., Журавлева М.В., Сычев Д.А.// Доктор.Ру. 2014. № 53. С. 23-30.
6. Сычев Д.А. Исследование глутатиона как маркера второй фазы биотрансформации ксенобиотиков у детей с различной патологией на фоне проводимого лечения/ Кантемирова Б.И., Сычев Д.А., Каркищенко В.Н.// Биомедицина. 2013. Т.1. №2. – С.103-107.
7. Сычев Д.А. Персонализированная медицина в клинической фармакологии: от мифа к реальной клинической практике/ Кукес В.Г., Сычев Д.А., Смирнов В.В., Хаитов М.Р., Хаитов Р.М., Петров Р.В.// Физиология и патология иммунной системы. 2013. Т. 16. № 1. С. 3-13.
8. Сычев Д.А. Межлекарственные взаимодействия и полипрагмазия в практике врача/ Сычев Д., Отделенов В., Данилина К., Аникин Г., Арсланбекова С.// Врач. 2013. № 5. С. 5-8.
9. Сычев Д.А. Предпосылки к персонализации фармакотерапии у детей на основании фармакогенетического тестирования/ Кантемирова Б.И., Стародубцев А.К., Сычев Д.А., Григанов В.И.// Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития. 2012. № 3. – С.52-55.
10. Сычев Д.А. Персонализированная медицина: взгляд клинического фармаколога/ Кукес В.Г., Сычев Д.А.// Лекарственные средства: Прикладная фармакология и персонализированная фармакотерапия. 2010. Т.1. №.1 – С.7-11.
11. Сычев Д.А. Персонализированная медицина: новые возможности для повышения безопасности фармакотерапии/ Кукес В.Г., Сычев Д.А.// Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. 2010. № 1. – С.38-40.