

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Журавлевой Марины Владимировны на диссертацию Королевой Марины Владимировны «Гепатопротекторные свойства и фармакодинамика лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы, у больных с экзогенно-токсическими поражениями печени», представленную на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы диссертации

Диссертация Королевой Марины Владимировны посвящена исследованию актуальной проблемы современной фармакологии: оптимизации фармакотерапии экзогенно-токсических поражений печени, распространенность которых в последние годы растет как в России, так и за рубежом. Основными причинами токсического поражения печени является воздействие алкоголя, его суррогатов или лекарственных препаратов. В нашей стране количество потребляемого алкоголя в два раза выше, чем в Европе, а заболеваемость алкоголизмом составляет почти 80 человек на 100 тысяч населения. Алкогольное поражение печени часто характеризуется тяжелым течением и высокой смертностью, в России этот показатель составляет более 60%. Есть данные, что экономические затраты на лечение патологий, развившихся вследствие злоупотребления алкоголем, составляют до 12% от всех расходов на здравоохранение. Сведения о распространенности лекарственно-индуцированного поражения печени неоднозначны, и по данным разных авторов составляют от 5,4% до 85,7%. Наиболее часто гепатотоксическое влияние оказывают препараты специфической противотуберкулезной химиотерапии. Взаимно отягчающее воздействие туберкулёза и патологии печени, необходимость длительного использования гепатотоксичных препаратов, создают условия для развития лекарственных осложнений, что приводит к изменению режима лечения и отмене наиболее эффективных по отношению к микобактерии туберкулёза препаратов. В связи с этим проблема профилактики и лечения лекарственных поражений печени является чрезвычайно важным компонентом терапии заболевания.

Хроническое потребление алкоголя, отравления суррогатами алкоголя, проведение гепатотоксичной терапии приводят к изменениям в функциональном состоянии печени, увеличению эндогенной интоксикации и понижению антиоксидантных резервов организма, развитию окислительного стресса, который приводит к повреждению печени. В связи с этим, терапия препаратами с антиоксидантными свойствами является патогенетической, а ее эффективность зависит от правильного выбора препарата с учетом механизмов и этиологических факторов повреждения печени и механизмов действия гепатопротекторов. Эффективность используемых в настоящее время гепатопротекторов часто оказывается недостаточной, точные механизмы их действия изучены недостаточно, что обуславливает сложности в определении показаний к их применению. Всё это диктует необходимость целенаправленного поиска новых мер и средств по защите печени и эффективному лечению ее поражений.

Антиоксидантными и антигипоксантами свойствами при лечении острых отравлений этиловым спиртом и его суррогатами обладает пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат. Пиридоксин является предшественником коферментов печеночного метаболизма и увеличивает скорость утилизации этанола и ацетальдегида. Пирролидон карбоксилат превращается обладает прямым холинэргическим действием на центральную нервную систему, участвует в метаболических процессах нейромедиаторных систем на уровне синаптической мембраны, активирует холин- и ГАМК-эргическую системы, повышая концентрации ГАМК и ацетилхолина и тормозит выброс дофамина, снижая двигательное возбуждение.

В последнее время появились сведения о том, что таурин (2-аминоэтансульфоновая кислота) способствует улучшению энергетических и обменных процессов, нормализации функции клеточных мембран, стимулирует репаративные процессы при различных заболеваниях. Отмечено, что таурин обладает терапевтическим потенциалом в отношении ацетаминофен-индуцированного поражения печени. Есть экспериментальные данные о применении таурина при алкогольном и лекарственно-индуцированном поражении печени у лабораторных животных. Особенно актуально изучение гепатопротекторных свойств оригинального

отечественного препарата таурина в современных условиях необходимости обеспечения импортозамещения лекарственных средств.

Учитывая вышеизложенное, диссертационная работа Королевой Марины Владимировны на тему «Гепатопротекторные свойства и фармакодинамика лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы, у больных с экзогенно-токсическими поражениями печени», посвященная изучению клинико-лабораторных особенностей наиболее распространенных видов токсического поражения печени, поиску ранних маркеров тяжелого течения заболевания и на основании полученных данных разработке методов повышения эффективности их фармакологической коррекции, представляется несомненно актуальной.

Новизна проведенных исследований и полученных результатов.

На основании результатов фармакоэпидемиологического ретроспективного исследования на региональном уровне Королевой М.В. получены данные о распространенности в Волгоградской области экзогенно-токсических поражений печени, впервые проведен анализ эффективности применяемых методов их фармакологической коррекции, что позволяет оптимизировать тактику фармакотерапии.

Проведенное в условиях реальной клинической практики исследование позволило выявить клинико-лабораторные особенности экзогенно-токсических поражений печени, развившихся вследствие отравления суррогатами алкоголя, злоупотребления алкоголем и приема специфических противотуберкулезных препаратов, впервые был изучен их иммунологический статус.

На основании результатов ретроспективных и проспективных клинических исследований, проведенных автором, впервые обоснована патогенетическая целесообразность включения лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы, с антиоксидантными и атигипоксантами свойствами в комплексную терапию экзогенно-токсического поражения печени.

Автором впервые доказано, что таурин является эффективным средством фармакотерапии токсического гепатита, развившегося на фоне

отравления суррогатами алкоголя, злоупотребления алкоголем и лекарственного поражения печени. Показано, что на фоне фармакотерапии таурином наблюдается клиническое улучшение состояния пациентов, уменьшение проявлений поражения печени, снижается интоксикация, повышается резистентность организма.

Диссертационное исследование Марины Владимировны впервые в клинической практике доказало наличие иммуномодулирующих свойств у препарата таурина и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата в фармакотерапии экзогенно-токсических поражений печени.

На основании полученных диссертантом научных фактов впервые разработаны оригинальные алгоритмы фармакотерапии токсических поражений печени с помощью таурина и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата, а также профилактики лекарственно-индуцированного поражения печени у больных туберкулезом с помощью таурина, которые позволяют оптимизировать тактику ведения больных в условиях реальной клинической практики и обеспечивают сокращение сроков госпитализации.

С позиций фармакоэкономического анализа в научно-исследовательской работе Королевой М.В. впервые обоснованы наиболее эффективные режимы применения таурина и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата для профилактики и фармакологической коррекции экзогенно-токсических поражений печени.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы данными анализа достаточного клинического материала, включающего результаты клинικο-лабораторного и инструментального обследования. Исследование имеет четко спланированный дизайн и состоит из трех частей, посвященных исследованию наиболее распространенных видов токсического поражения печени: развившегося вследствие отравления суррогатами алкоголя, алкогольного и лекарственно-индуцированного поражения печени. На первом этапе каждой части исследования был выполнен ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ первичной медицинской документации

пациентов, всего проанализировано 370 историй болезни. На втором этапе каждой части проводилось открытое контролируемое рандомизированное проспективное клиническое исследование, в ходе которого всесторонне обследовано 280 больных и 80 лиц контрольных групп. На третьем этапе каждой части исследования был проведен фармакоэкономический анализ.

В ходе исследования были применены философские и общенаучные методы научного познания (метод абстрагирования, индукции и дедукции, наблюдения и сравнения и др.), а также современные специальные медицинские методы (фармакоэпидемиологическое исследование методом ретроспективного анализа первичной медицинской документации, открытое рандомизированное проспективное контролируемое клиническое исследование, фармакоэкономический анализ).

Все полученные диссертационные данные подвергнуты тщательной статистической обработке. Выводы основаны на результатах проведённых исследований и логично вытекают из материалов диссертации. Это позволяет признать достоверность полученных результатов, сформулированных выводов и положений, выносимых на защиту. Полученные автором результаты позволили сформулировать практические рекомендации. Практические рекомендации обоснованы, информативны, имеют важное значение для практического здравоохранения. Автором разработаны оригинальные алгоритмы фармакотерапии экзогенно-токсических поражений печени с помощью таурина и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата, а также профилактики лекарственно-индуцированного поражения печени у больных туберкулезом с помощью таурина.

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

Диссертация оформлена в традиционном стиле, написана грамотным литературным языком, читается с большим интересом, демонстрирует способность автора к анализу полученных фактов. Работа представлена на 353 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя и приложений.

Разделы работы гармонично сбалансированы по объему ее отдельных частей. В текст включены 84 таблицы, 54 рисунка. Список используемой литературы содержит достаточное количество источников (всего 584, из них 276 российских и 308 иностранных).

В первой главе, автор демонстрирует глубокие знания современного состояния изучаемой проблемы в мире и России и дает подробный анализ последних данных об этиопатогенезе экзогенно-токсических поражений печени. Диссертантом проводится анализ применяемых в настоящее время методов фармакологической коррекции экзогенно-токсических поражений, развившихся на фоне отравления суррогатами алкоголя, злоупотребления алкоголем и лекарственно-индуцированного поражения печени. Рассматриваются научные данные о биологической роли и фармакодинамике лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы.

Во второй главе дается подробное описание дизайна исследования, характеристика клинического материала, используемого в исследовании. Подробно представлены и описаны применяемые клиничко-лабораторные методы исследования, в том числе методы диагностики изучаемых видов токсического поражения печени, методы иммунофенотипирования Т-лимфоцитов и определения цитокинового профиля, метод контроля качества жизни SF-36, метод фармакоэкономического анализа (CEA – cost-effectiveness analysis), методы статистического анализа.

В первой части главы 3, посвященной результатам собственных исследований, автор подробно описывает выявленные клиничко-лабораторные особенности острого токсического поражения печени, особое внимание уделено изучению нарушений иммунного статуса и качества жизни. Представлены результаты анализа гепатопротекторных и иммунномодулирующих свойств, фармакодинамики и эффективности таурина и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата. Приведены результаты фармакоэкономического анализа, который доказывает экономическую обоснованность включения данных препаратов в схему терапии токсического поражения печени, развившегося вследствие отравления суррогатами алкоголя.

Во второй части главы 3 представлены результаты исследования клинико-лабораторных особенностей алкогольного поражения печени, детально описаны нарушения иммунного статуса и качества жизни. Автором продемонстрированы полученные данные о гепатопротекторных и иммуномодулирующих свойствах, фармакодинамике и эффективности таурина и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата в фармакотерапии алкогольного гепатита. Результаты фармакоэкономического анализа подтверждают экономическую целесообразность применения лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы, с антиоксидантными и атигипоксантами свойствами в комплексной терапии алкогольного поражения печени.

В третьей части главы 3 представлены результаты фармакоэпидемиологического исследования распространенности лекарственно-индуцированного поражения печени, дана подробная клинико-лабораторная характеристика особенностей этой патологии, детально описан дисбаланс иммунного статуса у больных туберкулезом. Автором продемонстрированы полученные данные о гепатопротекторных и иммуномодулирующих свойствах, фармакодинамике и эффективности таурина в фармакотерапии лекарственно-индуцированного поражения печени. Кроме того, представлены результаты применения таурина с целью профилактики поражения печени у больных, получающих специфическую противотуберкулезную терапию. Полученные автором результаты фармакоэкономического анализа подтверждают экономическую целесообразность применения таурина как для профилактики, так и для фармакотерапии лекарственно-индуцированного поражения печени.

В главе 4 диссертант подробно обсуждает и сопоставляет полученные им результаты с известными данными современной научной литературы.

Разделы диссертации написаны логично, дают практически полный анализ проведенных исследований и каждый подраздел глав завершается обоснованным заключением.

Основные выводы диссертации соответствуют цели и поставленным задачам. Все задачи решены, выводы обоснованы, логически вытекают из

представленного материала и дают основание для практических рекомендаций.

По теме диссертации опубликованы 28 печатных работ, отражающих основные положения диссертации, 14 из которых - статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.

Значимость результатов, полученных в диссертации, для теории и практики

Научная значимость результатов заключается в получении региональных данных распространенности лекарственно-индуцированного поражения печени у больных туберкулезом; выявлении особенностей нарушений иммунного статуса у больных с экзогенно-токсическими поражениями печени; обосновании патогенетической целесообразности включения лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы, с антиоксидантными и атигипоксантами свойствами в комплексную терапию токсического гепатита; выявлении иммуномодулирующих свойств таурина и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата.

Практическая значимость результатов диссертационной работы, заключается в совершенствовании, оптимизации и персонификации фармакотерапии экзогенно-токсических поражений печени, что позволяет оптимизировать тактику ведения больных.

Предложенный автором алгоритм фармакотерапии и профилактики экзогенно-токсических поражений печени с помощью таурина и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата может быть внедрен в клиническую практику терапевтов, гастроэнтерологов, наркологов, фтизиатров, токсикологов.

Практическая значимость основных положений диссертации подтверждается возможностью их использования в практике амбулаторных и стационарных учреждений, а также в материалах лекций и практических занятий медицинских высших учебных заведений на кафедрах клинической

фармакологии, терапии, гастроэнтерологии, фтизиопульмонологии, наркологии, токсикологии для дальнейших научных исследований в этой области.

Замечания по диссертационной работе

В качестве замечаний по работе следует отметить некоторую перегруженность диссертации объемом списка проанализированной литературы. Однако, этот недостаток не влияет на общую положительную оценку диссертации и характеризует диссертанта как глубокого исследователя.

В процессе анализа работы возникли следующие вопросы:

1. Какова методологическая основа выбора лекарственных препаратов для лечения токсических поражений печени в данном исследовании?

2. При лечении индуцированного отравлением суррогатами алкоголя и алкоголем поражения печени был применен как таурин, так и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат. В третьей части исследования у больных туберкулезом пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат не использовался. Чем объясняется отсутствие этого препарата на данном этапе исследования?

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

Заключение

Диссертационная работа М.В. Королевой на тему «Гепатопротекторные свойства и фармакодинамика лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы, у больных с экзогенно-токсическими поражениями печени», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук является завершенной 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 научной специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология – оптимизация фармакотерапии экзогенно-токсических поражений печени на основании изучения

гепатопротекторных свойств и фармакодинамики лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы: таурина и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата.

По научной новизне, практической значимости, методическому уровню выполненного исследования диссертация Королевой Марины Владимировны «Гепатопротекторные свойства и фармакодинамика лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы, у больных с экзогенно-токсическими поражениями печени» 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 доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук по специальности

14.03.06 - Фармакология, клиническая

фармакология, профессор

профессор кафедры клинической фармакологии

и пропедевтики внутренних болезней

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный

медицинский университет имени И.М. Сеченова»

Министерства здравоохранения РФ

Журавлева Марина Владимировна

119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, дом 2, стр.4

E-mail: rektorat@mma.ru Телефон: (499) 248-05-53

1. Эффективность и безопасность применения лекарственных средств: значение службы клинической фармакологии// Кукес В.Г., Журавлёва М.В., Сычёв Д.А./ Доктор.Ру. 2014. № 3. С. 23-30.
2. Оценка гепатопротекторов на основе силимарина при проведении фармакотерапии неалкогольной жировой болезни печени с позиций доказательной медицины// Журавлева М.В., Сереброва С.Ю., Каменева Т.Р./ Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2014. № 2. С. 34-39.
3. Рациональная фармакотерапия неалкогольной жировой болезни печени у детей и взрослых// Журавлева М.В., Черных Т.М., Каменева Т.Р./ Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014. № 6 (106). С. 56-65.
4. 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.