

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Королевой Марины Владимировны «Гепатопротекторные свойства и фармакодинамика лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы, у больных с экзогенно-токсическими поражениями печени» представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

В настоящее время наиболее часто встречаются токсические поражения печени, связанные с гепатотоксическим повреждающим действием различных веществ и факторов, в том числе лекарственных препаратов, продуктов бытовой химии, токсинов грибов, профессиональных вредностей, радиации и других на печень. В результате этого воздействия происходят изменения ткани печени различной степени выраженности и в последующем нарушение нормального функционирования печени.

Экзогенно-токсические поражения печени развиваются вследствие воздействия токсических агентов, чаще всего алкоголя и его суррогатов, лекарственных препаратов, продуктов бытовой химии, пестицидов, профессиональных вредностей. Ключевыми патогенетическими механизмами повреждения печеночных структур при этом являются цитолиз, холестаза, воспаление, нарушения регенерации и метаболических процессов, окислительный стресс (Miller A.M., 2011, Панченко Л.Ф., 2012).

В последние годы, как в России, так и во всем мире отмечается рост распространенности экзогенно-токсических поражений печени в связи с высоким уровнем потребления населением алкоголя, его суррогатов и лекарственных препаратов. Несмотря на многочисленные попытки повысить эффективность терапии и выживаемость пациентов, до 40 % больных с тяжелыми формами поражения печени не достигают клинически значимого улучшения. Учитывая роль нарушения метаболических процессов и окислительного стресса в патогенезе повреждения печени, представляется актуальной оптимизация их таргетной коррекции с помощью лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы, обладающих антиоксидантными и антигипоксантами свойствами. Необходимо отметить, что экономические затраты на лечение патологий, связанных со злоупотреблением алкоголем и его суррогатами, составляют до 12 % общей суммы затрат на охрану здоровья (Giurroni G., 2010, Barraco A., 2012, Gilson K.M., 2013).

Исследование проводилось с участием трех групп пациентов. Было проведено клиническое и биохимическое исследование, а также исследование иммунного статуса и тестирование по различным опросникам. У каждой группы исследование проводилось в три этапа и оценивались гепатопротекторные свойства и фармакодинамика пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата и таурина в комбинации с другими гепатопротекторами. В исследовании Королевой М.В. показано, что развитие токсического поражения печени сопровождается выраженным дисбалансом регуляторных и цитотоксических субпопуляций Т-лимфоцитов и повышением синтеза цитокинов, а также степень тяжести поражения печени коррелирует с выраженностью этого дисбаланса. Было

показано, что применение лекарственных препаратов, влияющих на метаболические процессы, непосредственно с момента поступления в стационар оказывало статистически значимое иммуномодулирующее действие.

Оценка эффективности лекарственных препаратов является краеугольным камнем в системе обращения лекарственных средств, определяя как судьбу пациента, так и длительность госпитализации. Автором показано, что фармакотерапия токсического поражения печени, развившегося вследствие отравления суррогатами алкоголя, с помощью оригинального отечественного препарата таурина в дозе 1000 мг/сут продемонстрировала высокую эффективность препарата по индексу Lille (90 %), что сопоставимо с гепатопротективной активностью пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата (95 %) и превышает ее у урсодезоксихолевой кислоты (75 %). Во всех группах обследованных пациентов таурин и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат сокращают сроки стационарного лечения, что приводит к уменьшению экономических затрат. Таурин оказывает выраженное иммуномодулирующее действие, увеличивая количество Т-лимфоцитов, повышая иммуно-регуляторный индекс и снижая уровень цитотоксических лимфоцитов и концентрацию цитокинов.

Королевой М.В. был проведен фармакоэкономический анализ эффективности лечения методом «затраты-эффективность» (CEA – cost-effectiveness analysis). Учитывались стоимость курсовой терапии и койко/дня стационарного лечения в рублях по официальным тарифам. Фармакоэкономический анализ показал, что фармакотерапия во всех обследованных группах с токсическим поражением печени с помощью таурина и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата обеспечивает снижение затрат, по сравнению с монотерапией урсодезоксихолевой кислотой (УДХК).

Полученные данные документированы, проанализированы и наглядно иллюстрированы таблицами и рисунками. Автором обследовано достаточное число больных с экзогенно-токсическими поражениями печени, при этом, все пациенты прошли комплексное обследование и подписали индивидуальное согласие на участие в исследовании. Методы статистической обработки полученных данных адекватны поставленным задачам. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, строго аргументированы и логически вытекают из системного анализа значительного объема результатов клинических исследований. Все это дает основание считать результаты диссертации достоверными, а выводы обоснованными и убедительными. Репрезентативный объем выборочной совокупности и адекватный статистический анализ полученного массива данных убеждают в правомочности и достоверности результатов. В отношении оформления автореферата диссертации Королевой М.В. необходимо отметить последовательность, качественную логику предоставления материала, адекватную визуализацию результатов исследования. Изложена четкая формулировка целей и задач, практические рекомендации соответствуют выводам.

Исследование Королевой М.В. ориентировано на практическое здравоохранение. В работе ясно показано, что включение в схемы терапии экзогенно-токсических поражений печени, развившихся вследствие употребления

суррогатов алкоголя, злоупотребления алкоголем оригинального отечественного препарат таурина в комбинации с УДХК ежедневно, а также пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат с момента поступления и на весь срок стационарного лечения приводит к уменьшению сроков госпитализации. Использование полученных фармакоэкономических данных будет экономически целесообразным с точки зрения уменьшения расходов на проводимую фармакотерапию пациентов с токсическим поражением печени.

Выводы диссертации научно обоснованы и подтверждены материалами исследования. Это исследование достаточно важно, так как позволяет практикующим врачам терапевтам, гастроэнтерологам и фтизиатрам рекомендовать индивидуализированную схему комплексного медикаментозного лечения различных видов токсических гепатитов. Полученные результаты дают основание для продолжения перспективных исследований в этом направлении, в том числе в аспектах дальнейшего изучения гепатотропных свойств и фармакодинамики средств таргетной терапии, влияющих на метаболические процессы, у больных с экзогенно-токсическими поражениями печени на большей выборке и наблюдение отдаленных результатов. Перспективным так же является изучение комбинаций диагностических критериев (в том числе, показателей иммунного дисбаланса и цитокинового профиля) в качестве ранних маркеров тяжелого течения поражения печени и контроля эффективности их фармакологической коррекции.

Заключение

Научно-практическое и социальное значение результатов выполненного Королевой М.В. научно-исследовательского проекта, адекватный и современный медицинский уровень, новизна и достоверность выводов позволяют высоко оценить диссертацию и считать ее законченной научно-квалификационной работой. Оформление автореферата диссертации, ее научное содержание и формулирование аргументированных основных положений и практических рекомендаций соответствуют требованиям п.8 Постановления Правительства РФ № 74 от 30.01.2002 г., предъявляемым к диссертационным исследованиям на соискание доктора наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, а сам автор достоин искомой степени доктора медицинских наук.

Заведующая кафедрой клинической
фармакологии и функциональной
диагностики ФПК и ППС
ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Пономарева Ася Игоревна