

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Журавлёвой

Марины Владимировны 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

Диссертация Емельянова Евгения Сергеевича посвящена изучению оптимизации лечения неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом 2 типа. Распространённость каждого из заболеваний, вынесенных в название работы, увеличивается во всем мире. Тем не менее, их лечение продолжает носить консенсусный характер, а параллельный рост обусловлен общностью патогенетического механизма развития в виде инсулинорезистентности, современные возможности влияния на который имеют ограниченную эффективность. И если в отношении диагностики и лечения сахарного диабета имеются проработанные рекомендации (ФГБУ ЭНЦ, ВОЗ и Международной Федерации Диабета), то применительно к неалкогольной жировой болезни печени такого единства нет. Ориентирами в её диагностике и лечении могут быть описываемые зарубежными публикациями более ранняя систематизация подходов в клиническом обзоре 2005 года или отдельных рекомендациях, таких как рекомендации Американской Гастроэнтерологической Ассоциации 2012 года. В русскоязычной литературе получить представление о терапии НАЖБП, можно из национальных руководств по гастроэнтерологии, клинической фармакологии. Встречаются издания, оценивающие с минимальной долей субъективизма гепатопротекторную фармакотерапию и признающие, что качественных исследований, по препаратам, в частности эссенциальных фосфолипидов, выдерживающих современные требования для включения в мета-анализы – не достаточно.

Таким образом, проведение исследования Емельянова Е.С. определяется необходимостью дальнейшего поиска рациональных комплексных решений в отношении терапии как неалкогольной жировой болезни печени так и сахарного диабета. Хочется обратить внимание, что в работе логично затрагиваются и связанные

с изучаемой проблематикой вопросы распространённости сердечно-сосудистых заболеваний – ведущих в мире причин инвалидизации и смертности.

Учитывая вышеизложенное, диссертационная работа Емельянова Евгения Сергеевича на тему «Фармакогенетическое и фармакоэпидемиологическое исследование неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа», посвященная изучению лечения наиболее частого заболевания печени у больных диабетом, представляется несомненно актуальной.

Новизна проведённых исследований и полученных результатов

В научно-исследовательской работе Емельянова Е.С. впервые на основании результатов открытого проспективного параллельного сравнительного исследования получены данные о клинической и экономической эффективности, применения препарата эссенциальных фосфолипидов отечественного производства (глицирризиновая кислота + фосфолипиды), ассоциированной с полиморфизмом гена аполипопротеина Е, на примере выборки больных сахарным диабетом 2 типа. Автором было убедительно показано, что при гепатопротекторной терапии важен учёт генетических и исходных клинико-лабораторных данных именно на этапе отбора пациентов, с целью лечения неалкогольной жировой болезни печени эссенциальными фосфолипидами.

Автором впервые у больных с сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени оценивалась стоимость гепатопротекторного лечения, получаемого пациентами в типичной практике, с позиций влияния на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний.

Сравнивалась приверженность больных к лечению диабета в зависимости от длительности его течения и наличия сосудистых осложнений.

В работе впервые изучена зависимость экономической эффективности применения эссенциальных фосфолипидов при неалкогольной жировой болезни печени от степени выраженности нарушения углеводного обмена. Автором установлено, что наиболее целесообразно начинать терапию при неудовлетворительной компенсации сахарного диабета. Впервые для препаратов эссенциальных фосфолипидов рассчитан вклад в стоимость комплексного лечения, направленного на компенсацию таких метаболических показателей как гликированный гемоглобин и липидный спектр. Впервые было показано

распределение аллелей гена аполипопротеина Е у больных с неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа, располагающих к нарушениям липидного обмена (аллели Е2, Е4), которые определены в моно- или гетерозиготной форме у 21 (35,0%) из 60 больных.

На основании полученных научных фактов, диссертантом впервые предложен алгоритм прогнозирования клинико-экономической эффективности препаратов эссенциальных фосфолипидов, который может быть применён в условиях повседневной клинической практики.

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 опросов и клинико-лабораторного обследования. На первом этапе был выполнен анализ 420 медицинских карт амбулаторных пациентов с сахарным диабетом 2 типа. На втором этапе проведено общее клиническое обследование и рандомизация 133 больных на опытную и контрольную группы. На третьем этапе опытная группа получала глицирризиновую кислоту + фосфолипиды в дозировке 3 капсулы в сутки на протяжении 12 недель, при этом лечение сопутствующих заболеваний и диабета оставалось без изменений. На завершающем этапе клинической части исследования, больные обеих групп были повторно обследованы. Кроме того, принимавшим эссенциальные фосфолипиды проводилось определение полиморфизма гена аполипопротеина Е.

В ходе исследования были применены адекватные статистические методы анализа, использованы непараметрические критерии оценки достоверности полученных результатов. Также проводился ретроспективный анализ первичной медицинской документации, работа с электронными базами данных, мониторинг нежелательных лекарственных реакций.

Выводы, основанные на результатах исследований, логично вытекают из материалов диссертации. Это позволяет признать достоверность полученных результатов, сформулированных выводов и положений, выносимых на защиту. Полученные автором результаты позволили определить наиболее значимые для практического применения рекомендации, которые в свою очередь обоснованы,

информативны, имеют важное значение для врачей, встречающихся с заболеваниями печени у больных диабетом. Автором предложен оригинальный алгоритм отбора пациентов, имеющих неалкогольную жировую болезнь печени и сахарный диабет 2 типа для лечения эссенциальными фосфолипидами, с определением полиморфизма гена аполипопротеина Е в качестве дополнительного критерия.

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

Диссертация оформлена в традиционном стиле, написана научным языком, читается с большим интересом, демонстрирует способность автора к анализу полученных фактов. Объем работы отражён на 152 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, глав содержащих собственные наблюдения, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя.

Разделы работы выглядят сбалансировано по объему ее отдельных частей. В текст включены 45 таблиц, 10 рисунков. Список используемой литературы содержит достаточное количество источников (всего 310, из них 63 российских и 247 иностранных).

В первой главе, где автор демонстрирует хорошие знания современного состояния изучаемой проблемы, дается подробный анализ последних данных о распространённости неалкогольной жировой болезни печени, ассоциации полиморфизма отдельных генов с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Представлены существующие взгляды на медикаментозное лечение неалкогольной жировой болезни печени, изложены вопросы, затрагивающие фармако-экономические аспекты применения препаратов.

Во второй главе даётся подробное описание дизайна исследования, характеристики клинического материала, используемого в исследовании. Подробно представлены методы лабораторной и лучевой диагностики, в том числе фармакогенетическое тестирование и методы статистического анализа. Обоснован выбор метода определения приверженности к лечению. Приведена характеристика клинико-экономической оценки лечения.

В первой части 3 главы – результаты собственных исследований, где автор подробно описывает вопросы комплаентности больных сахарным диабетом, из чего

видно, что наиболее привержены лечению больные, с осложнённым течением диабета, когда создаётся прямая угроза продолжительности и качеству жизни. Во второй части 3 главы изучалась распространенность неалкогольной жировой болезни печени у амбулаторных больных, принимавших непосредственное участие в исследовании эссенциальных фосфолипидов и у больных с острыми формами нарушения мозгового или коронарного кровообращения. Полученные данные в этой части исследования располагают к более детальному изучению проблемы повышенного накопления липидов в ткани печени. Логичным продолжением является третья часть главы, где с точки зрения клинического фармаколога была попытка выявить отличия в возможных вариантах проводимого лечения, которые в свою очередь могли бы объяснить большую распространённость неалкогольной жировой болезни печени у поликлинических больных.

В четвёртой главе оценивается межгрупповая (с группой контроля) и внутри групповая эффективность лечения эссенциальными фосфолипидами. Отдельно сравниваются итоги лечения у больных, имеющих различную степень компенсации углеводного обмена. Пятая глава посвящена непосредственно выявлению частот аллелей гена аполипопротеина Е в изучаемой выборке и ассоциации с ними результатов применения фосфолипидов.

Экономическая оценка, проведённого исследования представлена в главе 6. Автор учитывал расходы на препараты, определяющие риски и прогноз развития сердечно-сосудистых заболеваний. В этой же главе делается переход с клинической оценки на экономическую эффективность эссенциальных фосфолипидов, соотнесённую с полиморфизмом гена, кодирующего аполипопротеин Е.

В обсуждении (глава 7) автор подробно сопоставляет полученные им результаты с известными данными современной литературы.

Разделы диссертации написаны логично, дают практически полный анализ проведенных исследований, каждая глава завершается обоснованным заключением.

Выводы диссертации соответствуют цели и поставленным задачам. Все задачи решены, выводы обоснованы, логично вытекают из представленного материала и дают основание для практических рекомендаций.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, отражающих основные положения работы, 4 из которых - статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.

Значимость результатов, полученных в диссертации, для теории и практики

Автором было убедительно показано, что при гепатопротекторной терапии важен тщательный учёт всех существенных клинико-лабораторных данных именно на этапе планирования лечения.

Научная значимость результатов заключается в обоснованности дальнейшего поиска наиболее удачных маркёров, в том числе генетических, с целью повышения рациональности применения препаратов, уже имеющихся на фармацевтическом рынке.

Практическая значимость результатов диссертационной работы, также заключается в совершенствовании, оптимизации и персонализации подходов к назначению препаратов эссенциальных фосфолипидов с использованием определения полиморфизма гена аполиipoproteина E в качестве предиктора эффективности терапии. Определяемый в соответствии со стандартами лечения гликированный гемоглобин, находящийся вне целевого диапазона, может использоваться как отправная точка старта применения данной группы препаратов.

Практическая значимость основных положений диссертации подтверждается возможностью их использования в практике амбулаторных врачей, в первую очередь терапевтов, гастроэнтерологов, эндокринологов и для дальнейших научных исследований в этой области.

Замечания по диссертационной работе

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

В процессе анализа работы возникли следующие вопросы:

1. Как Вы объясните дополнительные фармакологические эффекты эссенциальных фосфолипидов, такие как сахароснижающий и гиполипидемический на примере больных с неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа?

2. Почему не использовались парентеральные формы эссенциальных фосфолипидов?

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 которой содержится новое решение актуальной проблемы для 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

Профессор кафедры клинической

фармакологии и пропедевтики

внутренних болезней ГБОУ ВПО

Первый Московский государственный

медицинский университет имени И.М. Сеченова

Министерства здравоохранения РФ,

доктор медицинских наук по специальности

14.03.06 - Фармакология, клиническая

фармакология, профессор

Журавлёва Марина Владимировна

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

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

Подпись д.м.н., профессора М.В. Журавлёвой

заверяю

начальник отдела кадров

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный

медицинский университет имени И.М. Сеченова

Министерства здравоохранения РФ

«__» _____ 2015 г.

ФИО

Публикации, близкие тематике диссертационного исследования

1. Прогнозирование риска лекарственных взаимодействий при комбинированной фармакотерапии//Астапова О., Сю-баев Р., Журавлева М., Сычев Д., Енгальчева Г., Васильев А./ Врач. 2014. № 1. С. 31-34.
2. Актуальные вопросы повышения безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов: значение фармакогенетических исследований//Журавлева М.В., Обжерина А.Ю./ Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2011. № 2. С. 31-34.
3. Актуальные вопросы применения нестероидных противовоспалительных препаратов: акцент на безопасности нimesулидов//Журавлева М.В./ Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2012. № 2. С. 95-100.
4. Комплексная программа по безопасности комбинированной фармакотерапии //Сюбаев Р.Д., Гуськова Т.А., Журавлева М.В./ Биомедицина. 2010. Т. 1. № 3. С. 149-151

