

## **Отзыв**

**официального оппонента, заведующего кафедрой клинической фармакологии ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России Батищевой Галины Александровны на диссертацию Меркулова Сергея Алексеевича «Лекарственно-индуцированные поражения печени у больных туберкулезом легких: оптимизация лечения и профилактики», представленной к защите в диссертационный совет Д 208.008.02 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.**

### **Актуальность темы**

Настоящее диссертационное исследование посвящено разработке системы контроля безопасности применения лекарственных средств. Данное направление является приоритетным для развития здравоохранения во всем мире, поскольку неблагоприятные побочные реакции на лекарственные средства, по данным Всемирной организации здравоохранения, входят в число десяти ведущих причин смерти во многих странах, а затраты на их лечение нередко превышают затраты стоимости фармакотерапии.

Автором избрано изучение эффективности и безопасности назначения лекарственных средств при туберкулезе. Данная патология в Российской Федерации относится к числу социально-значимых заболеваний, для предупреждения и борьбы с которыми распоряжением Правительства РФ утверждена Федеральная целевая программа.

Существующие в настоящее время схемы фармакотерапии туберкулеза отличаются высокими затратами на лечение, особенно у больных с множественной лекарственной устойчивостью, а также имеют значительный риск гепатотоксичности. Возникновение неблагоприятных побочных реакций в период проведения фармакотерапии ведет к необходимости отмены препаратов с последующей заменой назначаемых противотуберкулезных средств и удлинением сроков лечения.

Исследование, выполненное Меркуловым С.А., направлено на выявление частоты развития лекарственно-индуцированного поражения печени у больных туберкулезом легких, изучение патогенетических механизмов гепатотоксичности противотуберкулезных препаратов с разработкой методов профилактики и лечения, что крайне необходимо для отечественного здравоохранения.

Проведение комплексного клинического и фармакоэкономического исследования открывает возможности для получения новых объективных данных о реальной клинической практике лечения туберкулеза. Полученная информация представляет актуальное значение не только для Волгоградской

области, но и других регионов России, поскольку дает сведения об эффективности и безопасности основных рекомендуемых схем противотуберкулезной терапии. Важное значение в условиях ограниченного финансирования здравоохранения имеет выполненное автором сравнительное исследование стоимости различных вариантов фармакотерапии с определением наиболее эффективной и, одновременно, наименее затратной комбинации препаратов для лечения туберкулеза.

Целью настоящего исследования явилась разработка способа профилактики лекарственно-индуцированных поражений печени с оптимизацией их фармакологической коррекции у больных туберкулёзом лёгких, получающих специфическую терапию. Название работы соответствует поставленной цели. Задачи исследования сформулированы с учетом оценки эффективности и безопасности противотуберкулезных препаратов, выявления и регистрации нежелательных побочных эффектов, проведения фармакологической коррекции побочных эффектов химиотерапии.

### **Научная новизна исследования**

На основании результатов ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования автором впервые получены данные о частоте лекарственно-индуцированных поражений печени на фоне специфической противотуберкулезной химиотерапии в реальной клинической практике в Волгоградской области.

В результате исследования определены патогенетические особенности лекарственного поражения печени с учетом изменений липидного обмена, свертывающей системы, иммунной системы и показателей цитокинового статуса. Выполненное автором исследование позволило разработать научно обоснованный метод профилактики и лечения лекарственно-индуцированного поражения печени у больных туберкулезом легких, получающих стандартную специфическую химиотерапию.

В ходе диссертационной работы показано, что на фоне применения препарата таурин (дибикор) и его комбинации с урсодезоксихолевой кислотой у больных туберкулезом происходит клиническое улучшение, нормализуется неспецифическая резистентность организма, снижается интоксикация. При этом таурин (дибикор) оказывает антицитолитический эффект, улучшает энергетические и обменные процессы, обладает иммуномодулирующим действием, что способствует хорошей переносимости специфической полихимиотерапии с сокращением сроков стационарного лечения.

### **Практическая значимость**

На основе сравнительного анализа при изучении реальной клинической практики на территории Волгоградской области определена распространенность и клинико-лабораторные особенности лекарственно-индуцированных поражений печени на фоне специфической противотуберкулезной химиотерапии с определением периода манифестации лекарственного поражения печени, протекающего преимущественно по цитолитическому типу. Негатив-

ным последствием формирования побочной реакции на специфическую терапию туберкулеза является удлинение сроков абацилирования и увеличение длительности закрытия полостей распада.

В исследовании доказано важное значение профилактики лекарственно-индуцированных поражений печени отечественным препаратом таурин (дибикор), что позволяет предупреждать развитие лекарственно-индуцированного поражения печени у 68% больных, сохранять интенсивность противотуберкулезной терапии у 100 % пациентов.

На основе фармакоэкономического анализа (стоимость/эффективность) различных схем назначения гепатопротекторов автору удалось выделить наиболее рациональный и экономически перспективный режим профилактики и лечения лекарственно-индуцированного поражения печени у больных туберкулезом легких при комбинированном назначении таурина и урсодезоксихолевой кислоты.

На основании результатов выполненного исследования автором разработаны региональные рекомендации для специалистов здравоохранения по применению препарата таурин (дибикор) и его комбинации с урсодезоксихолевой кислотой в качестве постоянного сопровождения специфической противотуберкулезной химиотерапии.

Полученные данные имеют важное практическое значение для отечественного здравоохранения для повышения качества фармакотерапии и улучшения исходов заболевания.

### **Достоверность полученных результатов**

Обоснованность положений, выносимых на защиту, и выводов определяется достаточным объемом материалов исследования, широким набором применяемых методов, представительностью выборки, тщательностью качественного и количественного анализа, применением современных методов статистической обработки информации с использованием корреляционного анализа.

### **Оценка содержания диссертации**

Материалы диссертации изложены на 195 страницах машинописного текста и включают введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, их обсуждение, выводы, практические рекомендации. Работа включает 43 таблицы и иллюстрирована 20 рисунками. Список литературы представлен 161 отечественным и 153 зарубежными источниками.

Структура диссертации традиционна. Введение достаточно аргументировано, содержит обоснование актуальности диссертационного исследования, вытекающие из этого цель и задачи. Научная новизна и практическая значимость представлены в ясной и краткой форме.

В обзоре литературы автор подробно описывает современные представления о лекарственно-индуцированных поражениях печени на фоне химиотерапии туберкулеза, выделяя малоизученные аспекты и спорные вопросы. В

первой главе также подробно изложены сведения по этиологии токсического поражения печени с описанием патогенетических особенностей изменения функции состояния печени под воздействием повреждающих факторов. Отдельный параграф обзора посвящен биологической роли и механизме действия таурина.

При чтении обзора литературы следует отметить аналитический подход в изложении материала по вопросам фармакологической коррекции лекарственно-индуцированных поражений печени. Автором показана перспектива дальнейших исследований с разработкой новых подходов для профилактики и лечения гепатотоксического действия препаратов на фоне химиотерапии туберкулеза.

Во второй главе приведена клиническая характеристика больных, представлен дизайн исследования, подробно описаны методы клинического, биохимического, иммунологического и фармакоэкономического исследования. Методы диагностики неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства включают сбор данных лекарственного анамнеза, клинических проявлений и выявление причинно-следственных связей.

Клиническая часть исследования представляет три этапа: ретроспективный анализ первичной медицинской документации 250 больных туберкулезом легких и проспективное открытое рандомизированное наблюдение 160 пациентов, которым назначалось 8 вариантов фармакотерапии. Всем участникам определяли уровень ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4, ИЛ-10 с фенотипированием циркулирующих лимфоцитов периферической крови для определения CD3, CD4, CD8 и CD16. Объем проводимого обследования учитывал динамику показателей до начала терапии и затем ежемесячно до окончания курса лечения, что позволило автору провести адекватный статистический анализ с оценкой корреляции между полученными показателями.

В третьей главе подробно представлены результаты собственных исследований с определением частоты лекарственно-индуцированных поражений печени на фоне приема противотуберкулезных средств. Выявление характера поражения печени изучено во взаимосвязи с изменением показателей гемостаза, липидного обмена, клеточного звена иммунитета и цитокинового статуса.

В ходе исследования автором установлена высокая эффективность препарата таурин (дибикор) в монотерапии и при сочетании с урсодезоксихолевой кислотой как для профилактики лекарственно-индуцированных поражений печени, так и при фармакотерапии цитолитического синдрома. Полученные данные позволили разработать организационно-методические мероприятия по снижению риска влияния на печень противотуберкулезных препаратов, наряду с повышением эффективности лечения основного заболевания.

В отдельном параграфе третьей главы автором представлен анализ результатов фармакоэкономического исследования при назначении разных схем фармакотерапии. При этом убедительно доказано, что своевременное назначение препаратов таурин (дибикор) и урсодезоксихолевой кислоты со-

здает условия усиления эффективности терапии, включая сокращение койко-дней в среднем на 20 суток и снижая затраты на лечение на 60%.

Полученный результат имеет важное медико-социальное значение для повышения качества терапии больных туберкулезом с одновременным уменьшением затрат на лекарственное обеспечение.

Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования резюмируют полученные сведения, являются обоснованными и достоверными, соответствуют поставленным в работе задачам.

Автореферат отражает содержание диссертации, материалы которой опубликованы в 11 печатных работах, из них 5 – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации для публикаций основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Результаты исследования внедрены в работу кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, фтизиопульмонологии, госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, а также в клиническую практику противотуберкулезной службы Волгоградской области и в работу ГКУЗ «Волгоградский областной противотуберкулезный диспансер №1».

Принципиальных замечаний по диссертации нет, однако следует отметить возможность оформления заявки на изобретение на разработанную и апробированную автором схему профилактики токсического поражения печени противотуберкулезными препаратами.

В процессе знакомства с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Каков ведущий механизм действия препарата таурин (дибикор) для профилактики лекарственно-индуцированных поражений печени у больных туберкулезом ?

2. Каким образом осуществляется механизм лекарственного взаимодействия при комбинированном назначении препарата таурин (дибикор) и урсодезоксихолевая кислота, позволяющий обеспечить потенцирование фармакологического эффекта?

**Заключение:** диссертация Меркулова Сергея Алексеевича «Лекарственно-индуцированные поражения печени у больных туберкулезом легких: оптимизация лечения и профилактики» является научной квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований, разработаны теоретические положения и практические рекомендации, совокупность которых можно квалифицировать как перспективная научная работа в разработке способа фармакологической коррекции лекарственного поражения печени у пациентов, получающих противотуберкулезную фармакотерапию, что имеет важное народно-хозяйственное значение и полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федера-

ции от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатской диссертации по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, а ее автор заслуживает присвоения искомой ученой степени кандидата медицинских наук.

Официальный оппонент,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой клинической фармакологии  
ГБОУ ВПО «Воронежская государственная  
медицинская академия имени Н.Н. Бурденко»  
Минздрава России

Г.А. Батищева

«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 г.

Подпись д.м.н., профессора Г.А. Батищевой удостоверяю:  
Секретарь Ученого совета ГБОУ ВПО  
«Воронежская государственная  
медицинская академия имени Н.Н. Бурденко»  
Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор

А.А. Зуйкова

«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 г.