

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России Батищевой Галины Александровны на диссертацию Шишиморова Ивана Николаевича «Дефицит магния при аллергическом воспалении у детей: возможности персонализированной фармакотерапии бронхиальной астмы», представленной к защите в диссертационный совет Д 208.008.02 при ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертации

Диссертационное исследование посвящено решению проблемы эффективной фармакотерапии бронхиальной астмы у детей. Данное направление научных исследований имеет перспективное значение как в нашей стране, так и во всем мире, поскольку в клинической практике контроль течения заболевания удается добиться только у 20-50% пациентов.

Актуальность диссертационного исследования особенно важна для детей, у которых фенотип развития бронхиальной астмы протекает на фоне аллергического компонента, а высокие затраты на лечение бронхообструктивного синдрома обусловлены отсутствием адекватного ответа на базисную терапию.

В настоящее время международная практика лечения больных бронхиальной астмой показывает недостаточную эффективность существующих подходов, что связано с гетерогенностью заболевания и стандартным для всех больных алгоритмом подбора ступенчатой терапии. В соответствии с GINA (пересмотр 2014 г.) изменились подходы к оценке контроля бронхиальной астмы. Необходимо дальнейшее изучение патогенеза заболевания, поиск новых методов оценки индивидуальных особенностей каждого пациента с определением тактики назначения лекарственных препаратов и преодолением резистентности к проводимой фармакотерапии. Для клинической практики актуальное значение также имеет фармакоэкономическая оценка персонализированных схем фармакотерапии.

Настоящее диссертационное исследование посвящено повышению эффективности фармакотерапии бронхиальной астмы у детей на основе определения роли дефицита магния в патогенезе заболевания с разработкой алгоритмов индивидуального выбора лекарственных препаратов.

Выбранная автором тема диссертационного исследования имеет значение не только для Волгоградской области, но и других регионов России, поскольку дает необходимые сведения о возможности достижения

контроля над течением бронхиальной астмы у детей.

Название работы соответствует поставленной цели. Задачи исследования сформулированы с учетом решения проблемы лекарственной терапии бронхиальной астмы у детей. Особое внимание уделено диагностике индивидуальных особенностей течения заболевания с учетом мониторинга лабораторных и инструментальных показателей, а также фармакоэкономической оценке различных схем фармакотерапии.

Новизна проведенных исследований и полученных результатов, выводов и рекомендаций

На основании сведений, поступивших в Волгоградский областной детский центр аллергологии и иммунологии за период 2012-2014 гг., автором впервые определена распространенность дефицита эритроцитарного магния (38%) среди детей, страдающих бронхиальной астмой.

В результате исследования установлена отрицательная зависимость между концентрацией магния и показателями функции внешнего дыхания, выявлены предикторы контролируемого и неконтролируемого течения заболевания.

Автором впервые показана клиническая и экономическая целесообразность мониторинга содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе для подбора индивидуальной терапии, что является более эффективным для достижения контролируемого течения заболевания (41,7%), чем традиционный подход к подбору терапии (25%).

Важным результатом работы является оценка эффективности применения препарата магнеВ₆ форте для коррекции дефицита тканевого магния и обеспечения контролируемого течения бронхиальной астмы на фоне базисной терапией.

Существенным вкладом в проведение рациональной фармакотерапии бронхиальной астмы является снижение затрат на достижение стабильного течения заболевания за счет разработанного автором индивидуального подхода при выборе схемы терапии. Это позволило впервые в Российской Федерации предложить экономически целесообразные режимы стартовой базисной терапии у детей, страдающих бронхиальной астмой при аллергическом воспалении.

Значимость результатов, полученных в диссертации, для теории и практики

На основании результатов исследования установлена взаимосвязь дефицита эритроцитарного магния и выраженности аллергического воспаления у детей.

Автором показана диагностическая ценность мониторинга содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе, что послужило основанием для разработки персонализированного подхода при подборе схемы базисной терапии.

Предложенная в результате исследования фармакологическая коррекция дефицита магния препаратом магнеВ₆ форте, наряду с достижением контролируемого течения заболевания, создает условия для повышения экономической целесообразности индивидуальной схемы фармакотерапии.

В практическую работу педиатров и врачей аллергологов-иммунологов внедрен алгоритм индивидуального выбора лекарственных препаратов у детей, страдающих бронхиальной астмой и аллергическим воспалением.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность положений, выносимых на защиту, и выводов определяется достаточным объемом материалов исследования (211 детей, страдающих бронхиальной астмой), широким набором применяемых методов, включая тест контроля бронхиальной астмы (АСQ5-тест), показатели функции внешнего дыхания, бронходилатационная проба с сальбутамолом, количественное определение оксида азота в выдыхаемом воздухе, лабораторные показатели (общий IgE, концентрация магния в плазме и эритроцитах, уровень IL-8). В диссертационном исследовании использован фармакоэкономический анализ «затраты/эффективность», современные методы статистической обработки информации, включая корреляционный и регрессионный анализ.

Оценка содержания диссертации

Материалы диссертации изложены на 201 страницах машинописного текста и включают введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, их обсуждение, выводы, практические рекомендации. Список литературы представлен 43 отечественными и 250 зарубежными источниками.

Структура диссертации традиционна. Введение достаточно аргументировано, содержит обоснование актуальности диссертационного исследования, указана степень научной разработанности проблемы, вытекающие из этого цель и задачи.

В первой главе автор подробно описывает современные представления о гетерогенности бронхиальной астмы и возможных вариантах фармакотерапии, выделяя малоизученные аспекты и спорные вопросы. В первой главе подробно изложены сведения о фенотипических особенностях заболевания, выделена роль аллергического воспаления.

Отдельные параграфы обзора посвящены влиянию дефицита магния на клинические проявления бронхиальной астмы, подробно указаны сведения о клиническом значении коррекции дефицита магния в терапии бронхообструктивного синдрома.

При чтении обзора литературы следует отметить аналитический подход в изложении материала по вопросам организации мониторинга

эффективности лекарственной терапии и возможности оптимизации назначения препаратов магния в клинической практике.

Во второй главе представлен дизайн исследования, подробно описаны методы биохимического исследования, фармакоэкономического анализа, контроль применения лекарственных средств с учетом различных схем фармакотерапии. Исследование выполнено в 4 этапа:

На первом этапе работы проведено обследование 211 детей, страдающих бронхиальной астмой в возрасте от 2 до 18 лет с учетом критериев включения.

На втором этапе – изучение влияния дефицита магния на динамику показателей аллергического воспаления и клиническую эффективность применяемой терапии, что позволило сформировать 4 группы по уровню эритроцитарного магния с последующим контролем симптомов заболевания, физической активности, потребности в бронхолитиках, лабораторных показателей.

Третий этап работы проводился у детей, страдающих бронхиальной астмой на фоне фармакологической коррекции дефицита магния, для чего использовался МагнеВ₆ форте внутрь в дозе 400 мг/сут. в 4 приема в течение 1 месяца.

Четвертый этап исследования заключался в проведении фармакоэкономического анализа с оценкой прямых затрат, стоимости базисной терапии, средств симптоматического лечения, расходов на госпитализацию и определения оксида азота в выдыхаемом воздухе.

В третьей главе диссертации подробно представлены результаты выполненного исследования с оценкой характера зависимости клинического течения бронхиальной астмы у детей от дефицита тканевого магния. В главе даны результаты корреляционного анализа, расчет отношения шансов, логистического регрессионного анализа. Полученные автором данные указывают на дефицит магния у 38% пациентов, что связано с более тяжелым клиническим течением заболевания.

В четвертой главе указана оценка эффективности базисной терапии бронхиальной астмы у детей. Автором получены убедительные данные о необходимости коррекции дефицита магния для улучшения качества фармакотерапии.

В пятой главе представлен анализ оценка влияния фармакологической коррекции дефицита магния на динамику аллергического воспаления и эффективность фармакотерапии бронхиальной астмы у детей.

В шестой главе диссертации указаны результаты расчета стоимости эффективности фармакотерапии в зависимости от выбранной схемы базисного лечения и коррекции дефицита тканевого магния.

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 43 печатных работах, из них 16 – в изданиях,

рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации для публикаций основных материалов диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Результаты исследования включены в программы дополнительного профессионального образования Волгоградского государственного медицинского университета.

Принципиальных замечаний по диссертации нет, однако следует отметить необходимость патентной защиты полученных результатов, включая оформление одного патента на разработанный автором алгоритм выбора схемы индивидуальной терапии бронхиальной астмы у детей в зависимости от уровня дефицита магния и второй патент – на обеспечение контроля бронхиальной астмы и эффективности проводимой фармакотерапии с учетом содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе.

Учитывая уникальный фактический материал, полученный автором по проблеме индивидуальной терапии неконтролируемой бронхиальной астмы у детей, результаты исследования желательнее отразить в форме монографии.

В процессе знакомства с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Каковы особенности переносимости базисной терапии бронхиальной астмы у детей с дефицитом магния по сравнению с группой детей, не имеющих дефицита тканевого магния ?

2. Какие неблагоприятные побочные реакции отмечены у детей при назначении МагнеВ₆ форте ?

3. Каковы фармакоэкономические преимущества персонифицированного подхода, по сравнению с традиционным, при выборе схемы лечения бронхиальной астмы у детей ?

4. Какие условия необходимы для внедрения персонифицированного подхода в работу медицинских организаций Российской Федерации для лечения бронхиальной астмы у детей ?

Заключение

Диссертация Шишиморова Ивана Николаевича «Дефицит магния при аллергическом воспалении у детей: возможности персонифицированной фармакотерапии бронхиальной астмы» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения и практические рекомендации, совокупность которых можно квалифицировать как решение новой актуальной проблемы для научной специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология – повышение эффективности терапии бронхиальной астмы. Это имеет важное народно-хозяйственное значение и полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к докторским диссертациям по специальности 14.03.06 –

Фармакология, клиническая фармакология, а ее автор заслуживает присвоения искомой ученой степени доктора медицинских наук.

Официальный оппонент
доктор медицинских наук по специальности
14.03.06 - Фармакология, клиническая
фармакология, профессор,
заведующий кафедрой клинической фармакологии
ГБОУ ВПО «Воронежский государственный
медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
Минздрава России

Г.А. Батищева

394005, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10
Email: secr@vsmaburdenko.ru Тел.: (473) 259-38-05

Подпись д.м.н., профессора Г.А. Батищевой удостоверяю:
Секретарь Ученого совета ГБОУ ВПО
«Воронежский государственный
медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
Минздрава России
доктор медицинских наук

Л.А.Титова

«___» _____ 2015 г.

Публикации, близкие к теме диссертации

1. Динамика показателей вегетативной регуляции и липидного обмена при фармакотерапии амлодипином у больных бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией / Батищева Г. А., Чернов Ю. Н., Захарова О. Ю., Сафонова А. Н. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – №6. – С.142-143.
2. Клинические особенности течения острой крапивницы у больных лекарственной и пищевой аллергией / Ю.Н.Чернов, Г.А.Батищева, А.М.Проскуренок [и др.] // Биомедицина. – 2011, Т.1. - №4. – С. 145-147.
3. Модернизация здравоохранения и оптимизация оказания лекарственной помощи населению Воронежской области / С.Ю.Чернов, Г.А. Батищева, Л.И.Лавлинская // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2011, Т.10. – №4. – С.854-856.
4. Анализ современных подходов к решению проблемы диагностики и лечения лекарственной аллергии / Г.А.Батищева, Ю.Н.Чернов, А.М. Проскуренок, С.К.Сильчева // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2012, Т. 11. – № 3. – С. 721-727
5. Фармакоэкономический анализ закупок медикаментов в многопрофильном педиатрическом стационаре /Г.А.Батищева, Ю.Н. Чернов, М.Н.Сомова, Е.В.Токмачев // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2012, Т. 11. – № 3. – С. 819-822
6. Комплексная система мониторинга лекарственного обеспечения многопрофильного стационара / Г.А.Батищева, Ю.Н.Гончарова, С.Ю.Чернов [и др.] // Заместитель главного врача. – 2012. – № 9 (76). – С.60-69
7. Анализ клинического течения лекарственной аллергии / Г.А.Батищева, Н.Ю.Гончарова, Н.В.Бородин // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. –2012, Т.11. – № 4. – С.898-903

Секретарь Ученого совета ГБОУ ВПО
«Воронежский государственный
медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
Минздрава России
доктор медицинских наук

Л.А. Титова

« ___ » _____ 2015 г.