

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора
Волощук Наталії Іванівни, завідувача кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України на дисертацію Павлюк-Гаврилової Ганни Василівни на тему «Особливості фармакодинаміки диклофенаку та німесуліді за умов комбінованого застосування з амлодипіном на моделі ревматоїдного артрити», подану до спеціалізованої Вченої ради Д 26.550.01 при ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія

Актуальність обраної теми

Сучасний спосіб життя людини, несприятливі умови навколишнього середовища та загальне постаріння населення планети все частіше стають причиною наявності у пацієнтів коморбідної патології. Нерідко патологічні процеси стосуються суглобів та сполучної тканини, а також артеріальної гіпертензії. Це зумовлює одночасне застосування лікарських препаратів різних фармакологічних груп, тому всебічне детальне вивчення основних аспектів взаємодії яких сприятиме ефективній та безпечній фармакотерапії цих станів. З цих позицій Г.В. Павлюк-Гавриловою цілком обґрунтовано обрано такі групи лікарських засобів, як нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), які є лідерами не тільки на фармацевтичному ринку продаж, але і за частотою розвитку побічних реакцій, в т.ч. з боку серцево-судинної системи. Незважаючи на накопичений багаторічний досвід практичного застосування НПЗЗ, проблема сумісного застосування їх з лікарськими засобами антигіпертензивної дії залишається до кінця не з'ясованою. Метою роботи стало вивчити ефективність та кардіобезпечність комбінованого застосування диклофенаку та німесуліді з амлодипіном на тлі експериментального ревматоїдного артрити.

Дисертаційна робота виконана в межах двох планових науково-дослідних тем ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»: «Оцінити особливості фармакодинаміки нестероїдних протизапальних лікарських засобів за умов їх комбінованого застосування з антагоністами кальцію дигідропіридинового ряду на моделі ревматоїдного артрити» (№ держреєстрації

0111U002469) та «Ефективність і безпечність нестероїдних протизапальних препаратів та антагоністів кальцію дигідропіридинового ряду за умов їх комбінованого застосування на моделі ревматоїдного артриту, поєднаного з артеріальною гіпертензією» (№ держреєстрації 0114U001344).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна, повнота викладення в опублікованих працях

Наукові положення і висновки, що сформульовані у дисертації, відповідають меті роботи і поставленим завданням дослідження. Отримані Г.В. Павлюк-Гавриловою результати базуються на достатній кількості експериментальних досліджень. Робота виконана за класичною схемою із застосуванням інформативних сучасних методів: фармакологічних (дослідження анальгетичної активності та протинабрякової дії препаратів), токсикологічних (вивчення токсичної дії ДК на тлі АА), фізіологічних (визначення АТ та ЧСС), статистичних.

В дослідженні на моделі ад'ювантної хвороби у щурів вивчені кардіотоксичність, а також протизапальна та анальгезуюча властивості найбільш вживаних представників класу НПЗЗ – диклофенаку та німесулід. Показана спроможність амлодипіну не тільки виступати в якості гіпотензивного засобу за умов моно- та комбінованого застосування з диклофенаком та німесулідом у щурів з ад'ювантним артритом, але і його здатність посилювати базові фармакологічні ефекти нестероїдних антифлогістиків.

Досліди проведено згідно із загальноприйнятими стандартами. Фактичний матеріал достатньо повно ілюстрований 12 досить об'ємними таблицями. Достовірність результатів не викликає сумнівів, оскільки базується на інформативних методах досліджень з використанням коректної сучасної статистичної обробки цифрового матеріалу за стандарстними методами біометрії з використанням критеріїв Ст'юдента та Шапіро-Уїлка.

Основні положення даної дисертації повністю відображені у 11 друкованих працях, з яких 4 статті у фахових виданнях України, 1 стаття у

закордонному журналі, 3 статті – у збірниках статей, що цитуються у наукометричній базі (РИНЦ), тезах доповідей на науково-практичному форумі, а також 2 інформаційних листах про нововведення в сфері охорони здоров'я.

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в тому, що автором вперше досліджено динаміку змін функціональних показників роботи серцево-судинної системи у тварин з ад'ювантним артритом на тлі моно- та комбінованої фармакотерапії диклофенаком, німесулідом, та амлодипіном. Обидва НПЗЗ, особливо німесулід, сприяють розвитку гіпертензії за цих умов експерименту, тоді як амлодипін проявляє гіпотензивну активність та зберігає її за комбінованого застосування з НПЗЗ, однак сприяє зростанню тахікардії.

Досліджувані НПЗЗ в різній мірі проявляли свою активність в залежності від стадії розвитку автоімунного запалення. Так, німесулід перевершував диклофенак за ступенем знеболюючої дії в гострому періоді хвороби, та показав більш виразну протизапальну дію в період згасання патологічного процесу, тоді як в гострому періоді протинабрякова активність диклофенаку була більш виразною.

Автором показано також наявність виразної аналгетичної та протинабрякової активності у амлодипіну, а також його здатність посилювати таку дію диклофенаку, а особливо, німесуліду. Протинабряковий ефект за умов комбінованого застосування диклофенаку з амлодипіном на тлі ад'ювантного артриту вищий, ніж за комбінованого застосування німесуліду з амлодипіном.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Результати дисертаційної роботи Г.В. Павлюк-Гаврилової є вагомим внеском в розробку нового підходу до підвищення ефективності фармакотерапії ревматоїдного артриту у пацієнтів з коморбідною патологією, особливо, артеріальною гіпертензією. Достатній обсяг та різноплановість досліджень стали запорукою успішного вирішення дисертантом поставлених у роботі завдань та досягнення її мети. Вони засвідчили доцільність використання для комбінованої терапії експериментального ревматоїдного артриту НПЗЗ і блокаторів кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду з

метою зменшення як власне больового і запального процесів, так і кардіотоксичного впливу НПЗЗ.

Результати досліджень, представлені у даній дисертаційній роботі, були апробовані на конференціях та наукових форумах різного рівня: Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених і студентів з міжнародною участю (м. Запоріжжя, 2015), на VIII та XII міжнародних конференціях «Развитие науки в XXI веке» (м. Харків, 2015 р. та 2016 р. відповідно), на міжнародній конференції «Наука в епоху дисбалансу» (м. Київ, 25 січня 2016 р.). За матеріалами міжнародних конференцій опубліковані статті у збірниках наукових праць, що цитуються у наукометричній базі (РИНЦ). Результати дисертаційного дослідження доповідалися на наукових семінарах в ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України (протоколи № 9 від 19 грудня 2013 р., № 10 від 18 грудня 2014 р. та № 4 від 21 травня 2015 р.), на засіданнях Проблемної комісії «Фармакологія» (протоколи № 3 від 29.05.2013 р., № 4 від 26.05.2013 р. та № 2 від 24.06.2015 р.). Вагомі результати досліджень опубліковані у двох Інформаційних листах (№ 312-2013 р. та (№ 194-2015 р.).

Оцінка змісту дисертації, її завершеність у цілому і ідентичність змісту автореферату та основних положень дисертації.

Оформлення та структура дисертації відповідають чинним вимогам до кандидатських дисертацій. Робота складається з переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, розділу, присвяченого опису матеріалів та методів дослідження, 4-х розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел. Робота викладена українською мовою на 151 сторінці. Дисертація відповідає шифру спеціальності 14.03.05 – фармакологія.

Вступ, загальним обсягом 9 сторінок, включає усі необхідні складові. В ньому автор аргументовано і послідовно висвітлює стан проблеми, формулює мету і завдання дослідження, обґрунтовує необхідність його проведення. Мета і завдання сформульовані чітко і лаконічно.

Перший розділ «Фармакотерапія ревматоїдного артриту: труднощі та перспективи (огляд літератури)» викладений на 25 сторінках, складається із 4 підрозділів. В ньому наведено ґрунтовні аналітичні дані, що відображають основні напрямки досліджень з обраного напрямку. Цей розділ написано вміло, він відрізняється глибоким розумінням теоретичних та практичних аспектів проблеми, широкою ознайомленістю автора із сучасними вітчизняними та іноземними науковими публікаціями, що засвідчує високий рівень ерудиції дисертанта.

У другому розділі («Матеріали та методи дослідження»), що має об'єм 17 сторінок, дисертант описала вибір експериментальної моделі патологічного стану, формування груп тварин для дослідження, навела методи дослідження, детально та аргументована довела доцільність вибору лікарських препаратів, які досліджувались, описала дози та режими їх введення. Така методологічна схема забезпечила можливість реалізації поставленої мети та одержання повної та об'єктивної інформації при послідовному виконанні запланованих завдань. Розділ містить 5 підрозділів, 1 таблицю.

У 4 наступних розділах викладені результати власних досліджень.

Третій розділ «Динаміка змін у функціонуванні органів і систем у білих щурів на тлі ад'ювантної хвороби», розміщений на 6 сторінках і містить 1 таблицю. В ньому автор детально описала характерні клінічні ознаки, які розвивались у тварин протягом формування автоімунного запального процесу. Ці зміни стосувались як місцевої реакції в суглобах ураженої кінцівки, так і ураженням інших органів та систем, які виникали в період генералізації процесу. Різний ступінь виразності порушень функціонування організму, який був відмічений Г.В. Павлюк-Гавриловою, а також аналіз даних літератури, дозволили визначити основні періоди в розвитку ад'ювантної хвороби (гострий період, період маніфестації, генералізації процесу, період згасання) з вказанням основних термінів їх розвитку. Крім змін поведінкових та вегетативних реакцій, автор відмітила виразні порушення роботи серцево-судинної системи, а саме, суттєве зростання АТ впродовж усього терміну спостереження по відношенню до

вихідних даних та уповільнення серцевого ритму, яке було найбільш виразним в період згасання патологічного процесу. Це дозволило дисертанту обґрунтувати необхідність фармакологічної корекції уражень за умов РА препаратами різних фармакологічних груп, а також їх комбінаціями, оскільки до патологічного процесу залучаються різні органи та системи.

Четвертий розділ «Порівняльна оцінка інтегральних показників функціонування органів та систем за умов комбінованого застосування НПЗП та блокаторів кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду на моделі ад'ювантного артриту у щурів» має загальний об'єм 11 сторінок, включає 3 підрозділи та ілюстрований 5 таблицями. В розділі показано зміни інтегральних показників життєдіяльності тварин за умов ад'ювантного артриту (виживання, зміни маси тіла, поведінкові та вегетативні реакції) та його фармакологічної корекції диклофенаком, німесулідом та їх комбінацією з амлодипіном. Встановлено, що сумісне застосування НПЗП з антагоністами кальцію дигідропіридинового ряду посилює токсичність препаратів зазначених фармакотерапевтичних груп, що проявляється зростанням летальності тварин. Особливо небезпечним є комбіноване застосування амлодипіну з диклофенаком (показник смертності зростав в 2,6 рази). Водночас було встановлено позитивну динаміку клінічних ознак експериментального РА при його фармакотерапії зазначеними препаратами та їх комбінаціями. Цікавим фактом є зареєстрований дисертантом приріст маси тіла щурів на тлі моно- та комбінованої фармакотерапії. Найсуттєвіший і більш ранній приріст маси тіла спостерігався у групі тварин, які отримували німесулід та його комбінацію з амлодипіном, що було значно більшим, ніж за умов застосування диклофенаку натрію. Найбільш виразні зміни в масових коефіцієнтах внутрішніх органів при моделюванні патологічного процесу проявлялись з боку тимусу, що є цілком зрозумілим, адже ад'ювантний артрит є автоімунним процесом. Лікування НПЗП супроводжувалось зменшенням масового коефіцієнта виличкової залози, що свідчить про їх імунодепресивну дію. Похідним дигідропіридинів така властивість притаманна лише у гострий період патологічного процесу, а

сумісне застосування дигідропіридинів та НПЗЗ не призводило до нормалізації коефіцієнта маси тимуса; навпаки, амлодипін нівелював коригуючий вплив НПЗЗ, зокрема, німесулід, на тимус.

П'ятий розділ *«Вплив інгібіторів ЦОГ-1 та ЦОГ-2 на стан серцево-судинної системи у щурів за сумісного застосування з блокаторами кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду»*, має 2 підрозділи, включає 3 таблиці та розміщений на 10 сторінках. В результаті виконаних досліджень, автором встановлено, що формування ад'ювантного артрити викликає розвиток гіпертензії у переважної більшості (85%) тварин. НПЗЗ, а особливо, селективний інгібітор ЦОГ-2, на відміну від диклофенаку, посилює гіпертензивний ефект ад'юванта Фрейнда. За цих умов експеримента, амлодипін виявив достатньо виразну гіпотензивну дію, та зберігав гіпотензивну активність за комбінованого застосування з НПЗП і зменшував частоту розвитку гіпертензії на 24-28 % у гострий період та період маніфестації ад'ювантного артрити. Комбіноване застосування обох НПЗЗ з амлодипіном у тварин з ад'ювантною хворобою сприяло підвищенню частоти серцевих скорочень.

Шостий розділ, *«Ефективність нестероїдних протизапальних засобів за умов комбінованого застосування з блокатором кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду за ад'ювантного артрити у щурів»* має 2 підрозділи, включає 3 таблиці та розміщений на 10 сторінках. В цьому розділі автор показала, що не тільки НПЗЗ, але і амлодипіну притаманна виразна знеболювальна активність на моделі ад'ювантного артрити у щурів, особливо значуща на піку запальної реакції та у період її згасання. При цьому саме німесулід виявляв більш виразну антиноціцептивну дію як за моно-, так і за комбінованого застосування разом з антагоністом кальцію.

В той же час, протинабрякова активність диклофенаку у гострий період та період маніфестації ад'ювантної хвороби перевершувала так дію німесулід в 2-2,6 рази, тоді як у період згасання патологічного процесу протинабрякова активність німесулід на 17-30% перевищувала таку, що властива диклофенаку. Автор вперше поряд із знеболюючою дією, встановила наявність місцевого

протиабрякового ефекту у антагоністу кальцію, який в гострому періоді хвороби поступався, а під час згасання – антифлогістичну дію НПЗЗ. Протинабряковий ефект за застосування диклофенаку з амлодипіном на тлі ад'ювантного артриту вищий, ніж за застосування німесуліді з амлодипіном.

Розділ 7, «Ефективність та безпечність комбінованого застосування НПЗП та блокаторів кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду на тлі ад'ювантного артриту», який присвячено узагальненню результатів дослідження, має об'єм 21 сторінку. В ньому автор підводить підсумок представлених в роботі результатів дослідження, докладно і доказово пояснюючи найбільш важливі факти і положення. Слід підкреслити комплексний підхід, який було обрано автором для вирішення проблеми, яку вирішував дисертант. Результати виконаної роботи інтерпретуються з урахуванням сучасного стану проблеми, її теоретичного і практичного значення.

У **висновках** дисертаційної роботи автор узагальнює, аналізує і підсумовує, отримані ним результати. Всі 5 висновків, зроблені в роботі, є логічним завершенням дисертації. Вони відбивають реалізацію поставлених завдань, містять найважливіші наукові, теоретичні та практичні результати, отримані автором, ілюстровані цифровим матеріалом. Висновки роботи сформульовано у відповідності з отриманими результатами.

Практичні рекомендації окреслюють подальші напрямки клінічних випробувань зазначених лікарських засобів.

Список використаних джерел містить 251 найменування, з них 116 кирилицею та 135 латиницею. Слід зазначити, що літературні джерела, на які автор посилається в роботі, охоплюють усі розглянуті питання й згадуються у відповідних структурних підрозділах дисертації.

Всі розділи дисертації написані на достатньо високому науковому й методичному рівні за стилем викладення матеріалу, наведеними табличними зображеннями цифрового матеріалу.

Зміст автореферату Г.В. Павлюк-Гаврилової відповідає основним положенням та структурі дисертаційної роботи. Із контент-аналізу джерельної бази рецензованої роботи випливає, що посилання на джерела останніх 10 років становлять більше 80% цитуємих джерел.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Дані, отримані в результаті дослідження, обґрунтовують доцільність продовження доклінічних та клінічних досліджень ефективності та безпечності комбінованої фармакотерапії препаратами нестероїдних протизапальних засобів та блокаторами кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду за умов поєднаної патології, наприклад, за умов ревматоїдного артриту та артеріальної гіпертензії. проведення подальших експериментальних досліджень з вивчення ефективності та безпечності інших лікарських засобів фармакотерапевтичних груп – НПЗП та гіпотензивних – для комбінованої терапії коморбідного стану, зокрема, ревматоїдного артриту та гіпертензії сприятиме оптимізації схем лікування та персоніфікації фармакотерапії ревматоїдного артриту.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації

В процесі ознайомлення з дисертацією виникло ряд зауважень, на які слід звернути увагу:

1. Розділ матеріали та методи дослідження містить занадто багато інформації про експериментальний еквівалент ревматоїдного артриту, викликаний повним ад'ювантом Фрейнда. Ці дані носять загальновідомий характер і не стосуються власне цієї роботи. В цьому ж розділі, на стор. 48-49 автор неодноразово посилається на літературні дані, однак не підкріплює їх відповідними посиланнями.

2. В роботі досить часто зустрічається вираз «клінічні спостереження». Цей вираз відразу наводить на думку про клінічну складову роботи, тоді як насправді дослідження суто експериментальне. Тому було би краще конкретизувати цей вислів «клінічні спостереження за тваринами», тощо.

3. В матеріалах та методах не вказано, які саме препарати було використано (субстанція або готова лікарська форма, фірма, виробник).

4. В розділах власних досліджень (розділ 3 та 4) наприкінці відсутні узагальнюючі висновки.

5. Подекуди в дисертації зустрічається ряд недоліків редакційного та стилістичного плану, невдалі вирази. Проте їх не багато, і вони суттєво не впливають на науково-практичну цінність дисертації, яка в цілому заслуговує позитивної оцінки.

В якості дискусії хотілося б почути відповідь дисертанта на наступні питання:

1. При комбінованому застосуванні диклофенаку та амлодипіну у щурів з ад'ювантним артритом Вами було відмічено різке зростання летальності. Чи проводився розтин загиблих тварин, і яка була безпосередня причина смерті (ульцерогенність, ниркова недостатність, набряк легень, судоми, або щось інше?).

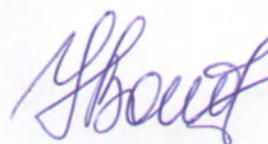
2. Враховуючи такі результати, як Ви бачите подальші клінічні випробування комбінованої фармакотерапії засобами, що досліджувались? Чи буде безпечним для пацієнтів тривале застосування диклофенаку та амлодипіну?

3. Як Ви можете пояснити наявність протизапальної та анальгезуючої дії амлодипіну? Чи є подібні спостереження у інших роботах, в т.ч. закордонних?

4. Відомо, що серед низки небажаних ефектів НПЗЗ є також і хондротоксична дія, що, напевно, і є однією з причин того, що ці препарати не є засобами першої лінії в лікування РА. Чи відомо Вам з власних спостережень або даних літератури, як впливають антагоністи кальцію дигідропіридинового ряду, або інші, на стан сполучної тканини, і який можливий ефект щодо суглобового хряща можна отримати при комбінованому застосуванні їх з НПЗЗ?

Відповідність дисертації встановленим вимогам. Дисертація Павлюк-Гаврилової Ганни Василівни на тему «Особливості фармакодинаміки диклофенаку та німесулідів за умов комбінованого застосування з амлодипіном на моделі ревматоїдного артриту» є закінченою самостійною науково-дослідною працею, в якій на основі проведених автором досліджень розв'язана актуальна наукова проблема – оптимізація фармакологічної корекції ревматоїдного артриту шляхом комбінованого тривалого застосування НПЗП, різних за селективністю до циклооксигенази, та блокаторів кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду. За об'ємом виконаних досліджень, науково-методичним рівнем та практичною значимістю отриманих результатів дисертація Г.В. Павлюк-Гаврилової відповідає вимогам п.11 Положення про порядок присудження наукових ступенів..., затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013 року щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05. – фармакологія.

Офіційний опонент,
завідувач кафедри фармакології Вінницького
національного медичного університету
імені М.І. Пирогова МОЗ України,
доктор медичних наук, професор

 Н.І. Волощук

5.10. 2016 р.

