

Відгук

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Мохорта Миколи Антоновича на дисертаційну роботу Попова “Фармакологічне дослідження комбінованого нестероїдного протизапального препарату «Диклор», представлену в спеціалізовану вчену раду при ДУ “Інститут фармакології та токсикології НАМН України” для офіційного захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 - фармакологія

Актуальність проблеми. Захворюваність населення земної кулі на запальні процеси різного генезу є однією з найбільш поширених хвороб, серед яких особливо великий відсоток припадає на запальні та запально-дистрофічні процеси в опорно-руховому апараті людини. Значна частина населення хворіє на артрити, артрози, спондиліти тощо, котрі потребують постійного лікування протягом всього життя, для чого використовують гормональні препарати, цитостатики, імуномодулятори, хондропротектори, нестероїдні протизапальні засоби. До препаратів першої лінії відносять нестероїдні протизапальні препарати, домінуючу роль серед яких відіграє диклофенак натрію. Диклофенак натрію проявляє виражену протизапальну та помірну анальгезуючу дію. В той же час при довготривалому використанні викликає ряд побічних дій таких як виразкоутворення на слизовій оболонці шлунку, кишечника, нерідко може викликати токсичний гепатит, нефрит. Серед побічних ефектів, характерних для диклофенаку натрію, в останній час звертають увагу на його можливість підсилювати дистрофічні процеси в тканинах пошкоджених суглобів, що в значній мірі обмежує широту і частоту його терапевтичного використання. Для оптимізації використання диклофенаку натрію в медичній практиці використовують різні підходи: фармацевтичні – створення різних кишковорозчинних лікарських форм, з пролонгованим вивільненням активної субстанції, ін'єкційних, тощо. Нерідко створюють комбіновані лікарські препарати з включенням до їх складу, крім диклофенаку натрію, інших хімічних субстанцій, як наприклад, хондропротектори та інші.

Дисертант в своїй роботі пішов шляхом створення та вивчення фармакологічних властивостей нової комбінації диклофенаку натрію з флавоноїдом кверцетином. Такий підхід, як на мене, є оригінальним і оправданим. Він базується на властивості цих сполук по різному впливати на метаболізм арахідонової кислоти – інгібіції ЦОГ₁, що призводить до зменшення синтезу простагландинів та інгібіції ліпоксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, що приводить до пригнічення утворення лейкотриєнів. Такий підхід дав можливість розробити новий лікарський засіб з оптимальними фармакологічними властивостями.

Наукова новизна отриманих результатів. Розроблено та вивчено новий інноваційний (згідно Європейської асоціації фармакологів) лікарський засіб на основі двох відомих субстанцій. Показано, що комбінація диклофенаку натрію з кверцетином призводить до зменшення гострої токсичності комбінованої сполуки, зменшення шлунково-кишкових подразнень та альтеративних проявів в суглобових тканинах при деякому підсиленні протизапальних та анальгезуючих властивостей. В дослідях з експериментальним остеоартритом та остеоартрозом Диклор, в порівнянні з монопрепаратами диклофенаком натрію та кверцетином, проявляв значну протизапальну та анальгезуючу дію, знижував інтенсивність імунологічних процесів, зменшував прояви апоптозу в суглобових тканинах. В значній мірі поліпшував архітектуру внутрішньосуглобових утворень.

Практичне значення отриманих результатів. Практичне значення отриманих результатів заключається в розробці нового комбінованого лікарського засобу. Отримані результати експериментального доклінічного вивчення послужили передумовою для впровадження розробки в клінічну практику. Проведено першу фазу клінічного дослідження розробленої комбінації. Препарат під назвою Диклор, капсули, що містять по 40 мг кверцетину + 25 мг диклофенаку натрію + допоміжні речовини, впроваджується у виробничий процес на ПАТ НВЦ “Борщагівський ХФЗ”. Результати роботи впроваджені в науково-педагогічний процес кафедр фармакології ряду

медичних університетів. Видано інформаційний лист про спосіб оптимізації протизапальної терапії за допомогою комбінованого застосування нестероїдних протизапальних препаратів з флавоноїдами. Як на мене, препарат Диклокор після впровадження в медичну практику займе гідне місце серед засобів лікування гострих та хронічних остеоартритів, остеохондрозів та остеоартрозів.

Структура дисертації. Робота оформлена по стандартному плану і включає: вступ, огляд літератури, розділ «Матеріали та методи дослідження», 5 розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки та список використаних джерел. В розділі Вступ дисертант обґрунтовує актуальність запланованих досліджень, звертаючи увагу на частоту побічних проявів при використанні нестероїдних протизапальних засобів, накреслює можливі шляхи зменшення проявів побічної дії, ставить мету та завдання особистих досліджень та характеризує можливе наукове та практичне значення результатів, які будуть отримані при виконанні роботи. До даного розділу роботи у мене зауважень немає.

В розділі “Огляд літератури” дисертант наводить класифікацію нестероїдних протизапальних засобів та деякі фармакокінетичні характеристики окремих сполук, що, як на мене, можна було опустити. Значну увагу приділяє фармакологічним властивостям кверцитину та розробці комбінованих препаратів на основі диклофенаку натрію та кверцитину. Огляд літератури дає уявлення про наміри та можливості дисертанта, його обізнаність проблемою нестероїдних протизапальних засобів.

В розділі «Матеріали та методи дослідження» дисертант описує лікарську форму розробленого препарату та методи вивчення його фармакологічних властивостей - протизапальних, анальгезуючих, хондропротекторних властивостей та гострої токсичності. Використані методи стандартні для оцінки фармакологічної ефективності та токсичності комбінованої сполуки, дають можливість оцінити вплив препарату на тканини пошкоджених суглобів. Особливо доцільно звернути увагу на використання в роботі методів світлової та електронної мікроскопії. Даний розділ у мене зауважень не викликає.

Інші розділи дисертації присвячені особистим дослідженням. На першому етапі дисертант в дослідгах на лабораторних мишах та щурах вивчив гостру токсичність Диклокору при внутрішньошлунковому введенні та розрахував ED_{50} по протизапальній активності на моделі карагенінового запалення. При цьому показано, що Диклокор проявляє менш виражену гостру токсичність при більш значущій широті терапевтичної дії порівняно з монопрепаратами Кверцетин (гранули, ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) та Диклофенак натрію («Вольтарен», «Novartis Pharma», Швейцарія). ED_{50} Диклокору за протизапальною дією при карагеніновій патології розраховано на рівні 17,8 мг/кг маси тіла. Ця доза в подальшому дисертантом, як правило, використовувалась при поглибленому вивченні властивостей розробленої комбінації. Антиексудативні властивості Диклокору дисертант вивчав при ініціації запалення шляхом субплантарного введення різних медіаторів запалення: гістаміну, серотоніну гідрохлориду, простагландину E_2 , суспензії зимозану. На всіх моделях Диклокор проявляв протинабряковий ефект в більшій мірі порівняно з референтними препаратами, тобто проявлялися очевидні кількісні відмінності. При цьому він подавляв флогогенну активність як ранніх, так і пізніх медіаторів запалення. Диклокор, практично, на рівні кверцетину та диклофенаку натрію пригнічував альтеративні та проліферативні процеси в осередку ушкодження, прискорюючи при цьому заживлення скарифікованих ран шкіри у піддослідних тварин. Вивчаючи вплив Диклокору на перебіг індукованої і спонтанної больової реакції у тварин, дисертант показав, що за таких умов відбувається сумація ефектів диклофенаку натрію та кверцетину.

З метою поглибленого вивчення протизапальних властивостей Диклокору та можливого впливу його на деякі показники гострої запальної реакції дисертантом були проведені дослідження з використанням моделей колаген-індукованого артрити і системного стероїдного артрозу у щурів. Дослідженням ультраструктури суглобового хряща тварин в дисертації приділено значне місце і вони виконані на високому методичному рівні з використанням світлової і електронної мікроскопії. При цьому було показано, що курсове введення

Диклокору порівняно з монопрепаратами кверцетином і диклофенаком натрію більш суттєво впливало (нормалізуючи) на перебіг запально-дистрофічних процесів у пошкоджених суглобах. Диклокор пригнічував активність сіалових кислот, С-реактивного білка, ПГЕ₂, ТхВ₂, ЛТБ₄, зменшував кількість глікопротеїдів в крові піддослідних тварин, в значній мірі поліпшував рухливість суглобів. Сприятливий вплив Диклокору на перебіг патологічних процесів у суглобах показано при морфологічних дослідженнях. Курсове введення препарату протягом 14 діб в значній мірі попереджало розвитку не тільки запальних, а й дистрофічних проявів у суглобових тканинах. Особливо це видно на ультраструктурних електронograms. Ефект хондропротекції пов'язується зі здатністю Диклокору інгібувати метаболізм арахідонової кислоти двома шляхами: пригніченням циклооксигеназного та ліпоксигеназного шляхів, що призводить до нормалізації біохімічних процесів не тільки в суглобах, а й в усьому організмі.

Оцінюючи роботу в цілому позитивно, я хотів би почути відповідь дисертанта на наступні зауваження та побажання:

- в обляді літературних посилань дисертант приділяє більше уваги фармакодинаміці та токсикодинаміці взагалі НПВС, не виділяючи при цьому диклофенак натрію як один із головних компонентів майбутньої комбінації, враховуючи, що на основі диклофенаку натрію уже розроблено ряд комбінованих засобів зайвим, як на мене, приведена в обзорі і таблиця НПВС;
- враховуючи, що розроблена комбінація при впровадженні в практику буде прийматися хворими протягом тривалого періоду, доцільним було б вивчити хоча б підгостру її токсичність;
- доцільним було б провести більш глибокий порівняльний аналіз дії Диклофенаку натрію та Диклокору на альтернативні процеси в осередку запалення, що в значній мірі лімітує використання диклофенаку натрію;
- в роботі використовуються дисертантом довільні вирази такі як “референтні об'єкти”, тощо.

Зроблені зауваження та побажання дисертант зможе використати в своїй подальшій науковій діяльності.

Отже, дисертаційна робота О.С.Попова являється закінченою, самостійною науковою працею направленою на вирішення актуальної науково-медичної проблеми - створення та впровадження в практику нових ефективних лікарських засобів та зменшення їх побічних дій. Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні з використанням достатньої кількості лабораторних тварин та сучасних моделей патологічних процесів. Отримані дані представляють наукову та практичну значимість, базуються на численних експериментальних дослідженнях та математичних викладках. Зроблені висновки конкретні, витікають із отриманих результатів. Матеріали дисертації широко обговорювались на численних науково-практичних конференціях та опубліковані в авторефераті, інформаційному листі, 17 наукових працях, 8 з яких надруковані у фахових виданнях, рекомендованих МОН України (3 у зарубіжних виданнях). Сказане дає можливість прийти до висновку, що дисертаційна робота О.С.Попова «Фармакологічне дослідження комбінованого нестероїдного протизапального препарату «Диклокор» відповідає вимогам п.11 Порядку присудження наукових ступенів, затверджених постановою Кабінету Міністрів України за № 567 від 24 липня 2013 р., а дисертант заслуговує на присудження йому наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 - фармакологія

Офіційний опонент,
зав. відділом фармакології серцево-судинних
засобів ДУ «Інститут фармакології та
токсикології НАМН України»,
доктор медичних наук, професор

М.А.Мохорт

