

ВІДЗИВ

офіційного опонента професора Борткевича Олега Петровича на дисертаційну роботу Павлюк-Гаврилової Ганни Василівни «ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОДИНАМІКИ ДИКЛОФЕНАКУ ТА НІМЕСУЛІДУ ЗА УМОВ КОМБІНОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ З АМЛОДИПІНОМ НА МОДЕЛІ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ», представленій до спеціалізованої вченої ради Д26.550.01 при ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 - фармакологія

Актуальність теми. Питання щодо фармакологічної корекції ревматоїдного артриту є однією з пріоритетних проблем сучасної медицини. Одними з найефективніших та найчастіше застосовуваних засобів за згаданого патологічного стану є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Їхнє застосування обґрунтоване власне патологічним процесом, а саме – виразною запальною реакцією суглобів, больовим синдромом, зниженням рухової активності та якості життя у хворих на ревматоїдний артрит.

Водночас, вибір того чи іншого НПЗП для лікування ревматоїдного артриту обтяжується ризиком виникнення, наприклад, НПЗП-асоційованих кардіопатій, наявністю або розвитком на тлі ревматоїдного артриту патологій з боку серцево-судинної системи, зокрема, артеріальної гіпертензії. Така ситуація передбачає застосування на фоні ревматоїдного артриту препаратів різних фармакотерапевтичних груп: НПЗП та гіпотензивних засобів.

Іншим важливим питанням, що потребує нагального вирішення є питання щодо вибору ефективного та безпечного гіпотензивного засобу. Це зумовлено тим, що більшість гіпотензивних препаратів втрачають специфічну фармакологічну активність за комбінованого застосування з НПЗП. Тому обґрунтування дисертантом вибору для дослідження взаємодії НПЗП з інгібітором кальцієвого току дигідропіридинового ряду для з'ясування можливості та безпечності його застосування з НПЗП на фоні експериментального ревматоїдного артриту є цілком виваженим та переконливим.

Саме тому дисертаційне дослідження Павлюк-Гаврилової Г.В., присвячене вивченню кардіотоксичного впливу НПЗП, різних за селективністю до циклооксигенази, зокрема, диклофенаку та німесулідів за тривалого комбінованого застосування з гіпотензивним препаратом групи антагоністів кальцію дигідропіридинового ряду амлодипіном на моделі ревматоїдного артриту є актуальним та обґрунтованим; розробка тематики щодо фармакологічної корекції ревматоїдного артриту є однією з найактуальніших, «життєво важливих» задач для ревматології.

Зв'язок роботи з науковими програмами. 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 артриту» (№ 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).

Обсяг та структура дисертації. Дисертація побудована згідно вимогам, що пред'являються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня кандидата наук, викладена на 151 сторінці комп'ютерного тексту українською мовою. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків та списку літератури, до якого входять 116 джерел кирилицею та 135 – латиницею. Робота ілюстрована 12 таблицями.

Оцінка змісту роботи та її завершеність. Розділ дисертації «Вступ» розкриває актуальність теми, сучасний стан даної проблеми, обґрунтування доцільності проведення даного дослідження, містить мету та задачі, наукову новизну і практичну значимість роботи.

Перший розділ дисертації «Фармакотерапія ревматоїдного артриту: труднощі та перспективи» (огляд літератури) автором викладено чітко, логічно, визначені сучасні підходи до фармакологічної корекції ревматоїдного артриту, кардіотоксичні ефекти НПЗП, широко представлені відомості щодо ефективності гіпотензивних препаратів за комбінованого застосування з НПЗП. Важливим підрозділом огляду літератури, що свідчить про наукове мислення дисертанта щодо окреслення можливих шляхів пошуку ефективних та безпечних лікарських засобів для лікування ревматоїдного артриту, є підрозділ «Перспективи оптимізації фармакологічної корекції ревматоїдного артриту». Інформація, надана Павлюк-Гавриловою Г.В. у цьому підрозділі, є доказом аналітичного ставлення дисертанта до опрацьованої наукової літератури з даної проблеми, що дозволило автору окреслити актуальність власного дослідження та сформулювати його мету та завдання.

Досить детальним та об'ємним є другий розділ роботи «Матеріали та методи дослідження». Дослідження проведені на сучасному методичному рівні з використанням достатньої кількості тварин (нелінійних білих щурів) із застосуванням методу визначення порогу больової чутливості за тестом «tail-flick», волюметричного методу, що дозволяє визначити об'єм кінцівки у тварин. За визначенням артеріального тиску та частоти серцевих скорочень, що у всьому світі на думку кардіологів та ревматологів є критеріальними точками для оцінки стану серцево-судинної системи та вивчення ефективності лікарських засобів, вивчено кардіотоксичність досліджуваних препаратів і їхню ефективність на тлі ад'ювантного артриту. Описано методики статистичного аналізу для опрацювання отриманих результатів.

Вагомим аспектом даного розділу дисертації є дані щодо обґрунтування вибору моделі патологічного стану – ад'ювантної хвороби – для дослідження ефективності лікарських засобів за умов ад'ювантного артриту. Інформація

цього підрозділу свідчить про глибокі знання дисертанта щодо адекватності обраної моделі до патологічного стану, що спостерігається у людини, а також щодо основ патогенезу ревматоїдного артриту як аутоімунного процесу. Важливим питанням цього ж розділу дисертації є обґрунтування вибору препаратів для фармакологічної корекції ад'ювантного артриту. Детальна інформація щодо механізму реалізації протибольової та протизапальної активності НПЗП, кардіотропної дії різних за селективністю до циклооксигенази ліків цієї групи, механізму дії антагоністів кальцію дигідропіридинового ряду свідчать про досить широкі знання дисертанта в галузі фармакології.

Третій розділ дисертації «Динаміка змін у функціонуванні органів і систем у білих щурів на тлі ад'ювантної хвороби» засвідчив негативний вплив АФ на функціонування життєво-важливих органів у тварин і безумовним висновком є думка дисертанта, що співпадає з думкою інших дослідників, щодо необхідності фармакологічної корекції уражень за умов РА препаратами різних фармакотерапевтичних груп, а також щодо можливої взаємодії препаратів та посилення/послаблення ефектів або виникнення побічних впливів кожного із лікарських засобів за їхнього комбінованого застосування.

Важлива інформація надана автором дисертації у четвертому розділі роботи «Порівняльна оцінка інтегральних показників функціонування органів та систем за умов комбінованого застосування нпзп та блокаторів кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду за умов ад'ювантного артриту у щурів». Результати цього розділу свідчать про загибель тварин за тривалого щоденного застосування диклофенаку: загальна кількість загиблих тварин склала 31 %. Застосування амлодипіну з диклофенаком призводило до різкого зростання смертності щурів на тлі ад'ювантного артриту – до 82 %. Важливий висновок, що підтверджений статистично значимими результатами дослідження, зроблено Павлюк-Гавриловою Г.В. щодо того, що застосування НПЗП з антагоністами кальцію дигідропіридинового ряду, очевидно, є фактором, який посилює побічну дію або токсичність ліків зазначених фармакотерапевтичних груп; що за показником виживання більш безпечним на тлі ад'ювантного артриту є застосування селективного блокатора ЦОГ-2 німесулід, ніж диклофенаку. Саме цей висновок є передосторогою для клініцистів за призначення НПЗП на тлі ревматоїдного артриту.

Автор дисертації, проаналізувавши результати щодо загибелі тварин з ад'ювантним артритом на тлі тривалого застосування диклофенаку, висловила думку щодо доцільності проведення досліджень з вивчення дозозалежності даного ефекту. Тому у даному розділі роботи надані результати щодо токсичності диклофенаку при повторних уведеннях за умов ад'ювантного артриту.

Достовірними є дані про зміну маси тіла тварин на тлі ад'ювантного артриту та застосування засобів терапії, а також зміну коефіцієнтів маси органів, зокрема тимусу, як імунокомпетентного органу, роль якого в

патогенезі ревматоїдного артриту є вельми важливою. Значущим результатом даних досліджень є те, що дисертантом визначено коригуючий вплив НПЗП на масу тимуса. Цей результат є свідченням (опосередкованим) того, що НПЗП притаманний вплив на імунну систему, на відміну від антагоністів кальцію дигідропіридинового ряду. Павлюк-Гаврилова Г.В. зазначає в огляді літератури, що питання впливу НПЗП достовірно не з'ясоване. На жаль, висновку щодо можливості опосередкування терапевтичного впливу нестероїдних препаратів через імунну систему автор дисертації не робить.

П'ятий розділ дисертації «Вплив інгібіторів цог-1 та цог-2 на стан серцево-судинної системи у щурів за сумісного застосування з блокатором кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду» засвідчив результати щодо динаміки змін артеріального тиску та частоти серцевих скорочень на тлі ад'ювантного артриту за умов застосування НПЗП з антагоністом кальцію дигідропіридинового ряду. Визначено, що амлодипін зберігає гіпотензивну активність за застосування з НПЗП. Важливим аспектом роботи є встановлення частоти розвитку гіпертензії на тлі ад'ювантного артриту за тривалого застосування НПЗП та визначено, якому препарату з цієї групи і у який період розвитку ревматоїдного артриту більшою мірою притаманний прогіпертензивний ефект.

Розділ включає у якості ілюстрацій таблиці, де чітко та детально надані результати статистичної обробки даних та вказано ступінь достовірності змін по відношенню до вихідних значень у тварин кожної групи, по відношенню до значень у тварин контрольної групи, по відношенню до значень у тварин, які отримували відповідний НПЗП на тлі ад'ювантного артриту, по відношенню до значень у тварин, які отримували амлодипін на тлі ад'ювантного артриту. Надання статистичного обґрунтування результатів власних досліджень таким чином дозволило дисертанту провести глибокий аналіз відмінностей між кожними двома групами (контроль та лікування кожним із препаратів, а також комбіноване лікування). Такий детальний статистичний аналіз, проведення досліджень на одних і тих же тваринах впродовж тривалого терміну не залишає сумніву у достовірності результатів та коректності відповідей, які отримані автором дисертації на поставлені на початку розділу запитання, а саме: диклофенак та німесулід призводять до гіпертензії за умов тривалого застосування на тлі ад'ювантного артриту, неселективні інгібітори ЦОГ, зокрема диклофенак, не посилюють, а селективні блокатори ЦОГ-2, зокрема, німесулід посилюють гіпертензивний патогенного агента; амлодипін проявляє специфічну фармакологічну активність як антигіпертензивний; комбіноване застосування диклофенаку з амлодипіном упереджує розвиток гіпертензивної реакції за умов ад'ювантного артриту. Отримані результати дозволили автору дисертації обґрунтувати можливість комбінованого застосування німесуліду та амлодипіну за необхідності використання в якості нестероїдного протизапального засобу саме німесуліду у зв'язку з неможливістю

застосування неселективних НПЗП через ризик розвитку НПЗП-асоційованих гастропатій або через наявність захворювань шлунково-кишечного тракту.

Результати досліджень, що надані у шостому розділі дисертації Павлюк-Гаврилової Г.В. «Ефективність нестероїдних протизапальних засобів за умов комбінованого застосування з блокатором кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду за умова ад'ювантного артриту у щурів» дозволили вперше встановити, що амлодипін проявляє знеболювальну активність на моделі ад'ювантного артриту, а також засвідчити різну анальгезуючу активність, притаманну досліджуванним лікарським засобам різних груп, у різні періоди запального процесу та визначити переважаючий знеболювальний вплив того чи іншого засобу. Суттєвий і такий, що може мати практичне значення результат, отриманий Г.В. Павлюк-Гавриловою, щодо посилення знеболювальної дії диклофенаку та німесуліді за комбінованого застосування з амлодипіном. У порівняльному аспекті надані результати щодо ступеня знеболювальної дії за комбінованого застосування німесуліді або диклофенаку з амлодипіном.

Результати даного розділу роботи є свідченням протинабрякової активності амлодипіну на моделі ревматоїдного артриту, що встановлено автором вперше та підвищення анти ексудативної активності за комбінованого застосування НПЗП з амлодипіном.

Розділ сьомий «Ефективність та безпечність комбінованого застосування НПЗП та блокаторів кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду на тлі ад'ювантного артриту», присвячений аналізу і узагальненню результатів дослідження, доводить, що дисертант аналітично мислить і може співставляти дані літератури з результатами власних досліджень, коректно висловлюючи свою думку або передбачення щодо фармакодинаміки НПЗП та антагоністів кальцію на тлі ад'ювантного артриту, можливих механізмів реалізації їхнього впливу, а також даючи рекомендації щодо можливих сфер застосування отриманих результатів дослідження.

Висновки, зроблені Павлюк-Гавриловою Г.В., чіткі, коректні, базуються на фактичному експериментальному матеріалі, статистично підтверджені, фактично відповідають завданням дослідження, містять репрезентативні дані.

Список літературних джерел оформлено згідно відповідних вимог до бібліографічних даних, посилання за текстом дисертації відповідають за змістом та суттю вказаній науковій праці.

Наукова новизна одержаних результатів. В роботі вперше досліджено динаміку змін функціональних показників роботи серцево-судинної системи на тлі ад'ювантного артриту за умов комбінованої корекції НПЗП з амлодипіном. Результатами досліджень встановлено, диклофенак та німесулід призводять до розвитку гіпертензії за умов тривалого щоденного застосування на тлі ад'ювантного артриту. Амлодипін проявляє гіпотензивну активність за умов ад'ювантного артриту та зберігає її за комбінованого застосування з НПЗП. Амлодипін за умов монотерапії, а також за

комбінованого застосування з НПЗП значно зменшує частоту розвитку гіпертензії у гострий період та період маніфестації ад'ювантного артриту.

Встановлено, що знеболювальна активність німесулідіду перевищує анальгезуючу дію диклофенаку за ад'ювантного артриту, а найвища анальгетична активність досліджених НПЗП проявляється на піку запального процесу. Виявлена виразна анальгетична активність амлодипіну, особливо значуща на піку запальної реакції та у період її згасання.

Амлодипін посилює знеболювальну дію НПЗП, вочевидь, за рахунок власної анальгетичної активності. Виявлена протинабрякова активність амлодипіну на тлі ад'ювантного артриту, причому антиексудативна дія амлодипіну та німесулідіду у гострий період та період маніфестації ад'ювантного артриту аналогічні за ступенем, а у період згасання патологічного процесу протинабрякова дія амлодипіну перевищує таку, що властива обом НПЗП. Даний результат обґрунтовує можливість застосування лише амлодипіну з метою усунення запальної реакції та знеболення при слабкому чи помірному больовому синдромі у період згасання патологічного процесу, що може забезпечити від прояву побічної дії НПЗП (в т.ч. – кардіотоксичної), зменшуючи тривалість їхнього застосування.

Визначено, що за умов комбінованого застосування амлодипін посилює протинабрякову дію диклофенаку впродовж всього терміну спостереження, а німесулідіду – лише у період згасання патологічного процесу.

Практичне значення одержаних результатів. Результати проведених досліджень засвідчили доцільність використання для комбінованої терапії ад'ювантного артриту препаратів груп НПЗП і блокаторів кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду з метою зменшення як власне больового і запального процесів, так і кардіотоксичного впливу НПЗП.

На тлі ад'ювантного артриту з метою найменшого негативного впливу на серцево-судинну систему, зокрема, на артеріальний тиск, слід надавати перевагу застосуванню диклофенаку. За неможливості використання диклофенаку (через захворювання ШКТ, або через високий ризик НПЗП-індукованої гастротоксичної дії) можливе та рекомендоване застосування німесулідіду за умови постійного моніторингу рівня тиску крові. Збереження специфічної фармакологічної активності амлодипіну як гіпотензивного засобу за комбінованого застосування з НПЗП дозволяє рекомендувати його для зменшення або подолання кардіотоксичного впливу НПЗП, зокрема, специфічних інгібіторів ЦОГ-2.

Вперше виявлені знеболююча та протизапальна дії амлодипіну обґрунтовують можливість його застосування як у комбінації з НПЗП у гострий період та у періоди маніфестації та згасання ад'ювантного артриту, так і в якості засобу монотерапії за згасання запального процесу або у період ремісії.

Знеболювальна дія амлодипіну доводить можливість його застосування на тлі слабкого чи помірною болю у період згасання ревматоїдного процесу або у період ремісії та недоцільності застосування НПЗП з цією метою, що дозволить забезпечити від побічної дії НПЗП за умов їхнього тривалого

застосування та уникати поліпрагмазії і, як наслідку, зростання кількості та ступеня виразності побічних ефектів. Отримані результати можуть бути використані та підтверджені за проведення клінічних досліджень, мета яких повинна бути спрямованою на оптимізацію схем лікування РА.

Результати проведених досліджень внесені до Інформаційних листів: «Кардіотропна дія нестероїдних протизапальних лікарських засобів за умов комплексного застосування з антагоністом кальцію дигідропіридинового ряду» (№312-2013.- МОЗ України, Укрмедпатентінформ) і «Аналгетична активність блокатора кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду за комбінованого застосування з нестероїдними протизапальними засобами на тлі експериментального ревматоїдного артриту» (№194-2015.- МОЗ України, Укрмедпатентінформ), що можуть бути враховані клініцистами.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Отримані Г.В. Павлюк-Гавриловою результати і розроблені на їхній основі висновки та рекомендації базуються на логічно спланованих дослідженнях на достатній кількості тварин (білі щури), проведених з використанням сучасних методів оцінки функціонального стану серцево-судинної системи та больового і набрякового синдромів за умов експериментального ревматоїдного артриту.

Всі дослідження проведені у динаміці в порівняльному аспекті між контрольною та дослідними групами, з визначенням переваг у знеболювальній та протинабряковій дії за впливу препаратів двох фармакотерапевтичних груп. Визначені переваги того чи іншого препарату на різних стадіях патологічного процесу.

Висновки та практичні рекомендації базуються на результатах власних досліджень і є відображенням певних закономірностей, що статистично підтверджені за умов глибокого фармакологічного аналізу даних.

Вище зазначене дає підстави стверджувати, що наукові положення та висновки дисертації Г.В. Павлюк-Гаврилової є цілком обґрунтованими, достовірними, узгодженими з метою та задачами дослідження.

Повнота викладення результатів в опублікованих працях та рефераті. Результати досліджень, проведених Павлюк-Гавриловою Г.В. за виконання дослідження, основні наукові положення дисертаційної роботи відображені у 11 друкованих працях: 4 статтях у фахових виданнях України, 1 статті у закордонному журналі, 3 статтях – у збірниках статей, що цитуються у наукометричній базі (РИНЦ), тезах доповіді на науково-практичному форумі, 2 Інформаційних листах про нововведення в системі охорони здоров'я.

Автореферат дисертації оформлений згідно відповідних вимог, за змістом він відповідає дисертації та містить її основні положення.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення. На нашу думку, вельми об'ємним є другий розділ роботи «Матеріали та методи дослідження». Водночас, позитивним аспектом цього розділу є саме досить детальне обґрунтування автором дисертації вибору моделі патологічного стану та патогенного агента, що свідчить про розуміння автора основ

патогенезу ревматоїдного артриту і про її наукове ретельне ставлення до вибору моделі для експериментального дослідження.

Автор дисертації отримала свідчення впливу НПЗП на імунну систему, зокрема, на імунокомпетентний орган – тимус. На жаль, висновку щодо можливості опосередкування терапевтичного впливу нестероїдних препаратів через імунну систему автор дисертації не робить.

Дискусійні питання:

1. Чим можна пояснити більш високу анальгетичну активність німесулід у порівнянні до диклофенаку на тлі ад'ювантного артриту?
2. На Вашу думку, чи впливають досліджувані Вами препарати на запальну складову больового синдрому?
3. Чи може амлодипін замінити НПЗП за терапії ревматоїдного артриту?
4. Чому зберігається тахікардія у тварин з ад'ювантним артритом за комбінованого застосування НПЗП з амлодипіном?

Висновок щодо відповідності встановленим вимогам. Дисертаційна робота Павлюк-Гаврилової Ганни Василівни «Особливості фармакодинаміки диклофенаку та німесулід за умов комбінованого застосування з амлодипіном на моделі ревматоїдного артриту» за обсягом проведених досліджень, повнотою публікацій результатів роботи у фахових виданнях є завершеною самостійною науковою працею, що за суттю відповідає спеціальності 14.03.05 – фармакологія.

За актуальністю обраної теми, методичним рівнем досліджень та науково-практичним значенням отриманих результатів дисертаційна робота Павлюк-Гаврилової Ганни Василівни «Особливості фармакодинаміки диклофенаку та німесулід за умов комбінованого застосування з амлодипіном на моделі ревматоїдного артриту» відповідає п.11 «Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013р., №567, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.

Офіційний опонент –

Провідний науковий співробітник
відділу некоронарогенних хвороб
серця та клінічної ревматології
ДУ «Національний науковий центр
«Інститут кардіології ім.акад.М.Д.
Стражеска» НАМН України
доктор медичних наук, професор



Борткевич О.П.