

## ОТЗЫВ

официального оппонента д.м.н. (14.01.04 (3.1.18) Внутренние болезни), профессора, проректора по науке и инновационной деятельности, заведующего кафедрой внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Бакулиной Натальи Валерьевны на диссертацию Кургузовой Дарьи Олеговны на тему «Влияние кинетики высвобождения омепразола из лекарственных форм на его фармакокинетику, химическую стабильность кларитромицина и эффективность лечения неэрозивной рефлюксной болезни», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.20 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

### Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертационная работа Кургузовой Д.О. посвящена решению одной из важных задач современной клинической фармакологии – минимизации рисков неэффективности кислотосупрессивной терапии омепразолом при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и проведении эрадикации *H. pylori*.

Омепразол является самым назначаемым антисекреторным препаратом в Российской Федерации, включен во все клинические рекомендации и стандарты оказания медицинской помощи пациентам с кислотозависимыми заболеваниями, как для профилактики, так и для лечения. Эффективное подавления кислотопродукции служит ведущим фактором, влияющим на купирование симптомов всех форм ГЭРБ и частоту уничтожения *H. pylori* при применении классических схем на основе кларитромицина. Широкая клиническая практика назначения омепразола привела к регистрации более 90 различных торговых наименований препаратов в государственном реестре лекарственных средств. При регистрации воспроизведенных лекарственных средств (ВЛС) на основании оценки биоэквивалентности среди здоровых добровольцев не учитывается ятрогенная гипохлоргидрия на фоне длительного приема и частая коморбидность - патологический дуоденогастральный рефлюкс (ПДГР). Эти факторы способны критически влиять на стабильность кишечнорастворимых оболочек, ухудшая показатели фармакокинетики и фармакодинамики не только кислотонестойчивых ингибиторов протонной помпы (ИПП), но и кларитромицина при одновременном приеме в схемах эрадикации хеликобактера. В условиях широкого использования ВЛС проблема скрытых дефектов их качества, не

выявляемых при стандартных процедурах регистрации, становится особенно острой. Таким образом оценка взаимосвязи между фармацевтическими свойствами, фармакокинетикой и клинической эффективностью ВЛС омепразола не вызывает сомнений.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, являются логическим результатом комплексного исследования, основанного на современных методах фармацевтического, фармакокинетического и клинического анализа. Обоснованность выводов подтверждает продуманный дизайн диссертации Кургузовой Д.О., который интегрирует доклинические модели с клиническим исследованием. На первом этапе соискателем ученой степени была проведена детальная сравнительная оценка кинетики высвобождения омепразола и кларитромицина из референтных и воспроизведенных препаратов с использованием теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) в средах, моделирующих ряд патофизиологических явлений. Это позволило выявить критические различия в стабильности лекарственных форм, не обнаруживаемые стандартными методами регистрации. На клиническом этапе в группах пациентов с диагнозом неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ) было проведено сравнительное изучение фармакокинетики и фармакодинамики отобранных препаратов омепразола. Применение современных методов анализа, стандартизированных опросников для оценки симптомов и качества жизни, а также адекватных методов статистической обработки данных обеспечило высокую достоверность полученных результатов.

Выводы автора напрямую следуют из полученных объективных данных. Практические рекомендации, направленные на учет фармацевтических свойств препаратов при выборе и оценке результатов терапии и на необходимость оптимизации нормативной базы, являются логичным и обоснованным итогом проведенного исследования.

### **Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов**

Достоверность результатов данного диссертационного исследования обеспечивалось комплексным подходом, включающим в себя как доклинические, так и клинические этапы работы. Объем выборки (54 пациента с НЭРБ) является достаточным для фармакокинетического и фармакодинамического исследования. Применение стандартизированных и валидированных методов, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС) для количественного определения омепразола и кларитромицина, использование

сертифицированного оборудования (ERWEKA DT 600, Agilent 1200) и следование международным стандартам надлежащей клинической практики (GCP) являются гарантиями качества и достоверности полученных данных. Корректное применение современных статистических методов подтверждает надежность сделанных выводов.

Научная новизна работы не вызывает сомнений. Впервые проведено комплексное модельное и клиническое исследование, устанавливающее прямую причинно-следственную связь между кинетикой высвобождения омепразола из кишечнорастворимых лекарственных форм, его фармакокинетикой у пациентов с НЭРБ и клинической эффективностью. С помощью моделирования ТСКР доказана возможность «сброса дозы» омепразола в желудке у ряда воспроизведенных препаратов под влиянием патологического ПДГР, а также деструкции в условиях фармакологической кислотосупрессии. Впервые выявлен и описан феномен самоиндукции внутрижелудочного высвобождения омепразола при курсовом применении некоторых ВЛС, приводящий к прогрессирующему снижению его концентраций в плазме крови и ослаблению терапевтического эффекта к концу недельного курса лечения. Оригинальной инновационной представляется концепция снижения эффективности схем эрадикации, включающих кларитромицин, не в силу истинной резистентности *H. pylori* к кларитромицину, а из-за недостаточной кислотосупрессии на фоне некачественных препаратов. Экспериментально доказано критическое снижение концентраций кларитромицина в средах, моделирующих неэффективную блокаду кислотопродукции. Обращено внимание на необходимости совершенствования нормативно-методической базы для ВЛС, применяемых у пациентов с патологией ЖКТ.

#### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Научная значимость работы заключается в расширении представлений о факторах, определяющих эффективность ИПП. Полученные результаты демонстрируют несовершенство стандартных методов оценки биоэквивалентности лекарственных препаратов, недооценку значимости патофизиологических особенностей пациентов. Выявленный феномен «сброса дозы» и самоиндуцированного высвобождения омепразола открывает новые направления для исследований в области фармацевтической технологии и фармации. Концепция «псевдорезистентности» *H. pylori* к кларитромицину представляет собой новый взгляд на проблему неэффективности эрадикационной терапии.

Результаты диссертации имеют непосредственное значение для клинической практики, объясняя потенциальные причины эффективности терапии НЭРБ и эрадикационных схем лечения хеликобактериоза у отдельных пациентов. Разработанные методические подходы к оценке стабильности кишечнорастворимых лекарственных форм могут быть использованы для совершенствования нормативно-правовой базы в области

обращения лекарств в части усовершенствования методов контроля качества ВЛП. Материалы диссертации уже нашли применение в учебном процессе, что способствует повышению качества медицинского образования.

Таким образом, результаты, полученные Кургузовой Д.О., имеют комплексный характер и могут быть использованы как в научно-исследовательской работе, так и в практическом здравоохранении, экспертной деятельности и образовательном процессе.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки): п. 2. Разработка и фармакологическая валидация экспериментальных моделей патологических состояний; п. 6. Изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция полученных данных с биологических моделей на человека; п. 8. Исследование фармакодинамики лекарственных средств в клинике, включая оценку чувствительности возбудителей, вызывающих различные заболевания у человека, к химиопрепаратам; п. 11. Исследование биоэквивалентности лекарственных средств у здоровых добровольцев и пациентов; п. 13. Изучение клинической эффективности лекарственных средств у пациентов с различными заболеваниями в открытых, двойных слепых, рандомизированных, сравнительных и/или плацебо-контролируемых исследованиях; п. 17. Изучение влияния лекарственных средств на качество жизни пациентов и здоровых добровольцев. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности.

#### **Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных**

По теме диссертации было опубликовано 8 печатных работ, из них – 4 статьи в журналах, включенных в международную базу Scopus; 3 статьи в журналах, включенных в базу RSCI; 1 иная публикация.

#### **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертационная работа изложена на 150 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав («Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение собственных результатов»), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложений. Работа проиллюстрирована 31 таблицей и 23 рисунками. Библиографический указатель включает 202 работы, из них на русском языке – 95 работ, на английском языке – 107 работ.

Раздел «Введение» раскрывает актуальность темы, степень ее разработанности, цель и задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость. Методология и методы исследования подробно описаны. Сформулированы положения, выносимые на защиту, отмечено соответствие паспорту научной специальности, степень достоверности и апробация результатов. Личный вклад автора не вызывает сомнений, результаты исследования опубликованы, представлена классическая структура структура и объем диссертации.

Первая глава - обзор литературы отражает современное состояние изучаемого вопроса. Автор демонстрирует глубокое понимание предмета исследования, критически анализирует существующие данные и обосновывает необходимость проведения настоящего исследования.

Во второй главе детально описаны материалы и методы исследования. Дизайн исследования представлен логично и четко. Подробно охарактеризованы критерии включения и исключения пациентов, методы формирования групп, методики проведения ТСКР, фармакокинетического исследования и клинической оценки эффективности. Примененные методы адекватны поставленным целям и задачам, соответствуют современным стандартам доказательной медицины.

Третья глава содержит результаты собственных исследований, которые представлены системно и последовательно. Изложение материала и результатов свидетельствует о тщательности проведенного анализа.

Так, проведен ТСКР с моделями фармакологической кислотосупрессии и ПДГР для 10 препаратов омепразола различных производителей. По результатам теста для дальнейших сравнительных клинических исследований и клинико-фармакологической интерпретации были выбраны два препарата, действующее вещество, одного из которых высвобождалось в среду растворения в ТСКР-модели ПДГР (оВЛС1), а второго – в умеренно кислую среду в модели фармакологической кислотосупрессии (оВЛС2).

Анализ усредненных фармакокинетических кривых оВЛС1, оВЛС2 и референтного препарата омепразола (оРП) показал, что после приема оРП внутрь максимальная концентрация омепразола в 1-ый день приема составила  $649,7 \pm 142,4$  нг/мл через 1,5 часа. При этом на 7-ой день приема исследуемого препарата максимальная концентрация -  $808,1 \pm 186,0$  нг/мл была достигнута через 1 час. После однократного приема препарата оВЛС1 максимальная концентрация омепразола в плазме крови составила  $433,6 \pm 131,8$  нг/мл, а время ее достижения – 1,5 часа. На 7-й день приема препарата значение максимальной концентрации увеличилось и составило  $631,7 \pm 270,6$  нг/мл, а время ее достижения уменьшилось до 1 часа. После однократного приема оВЛС2 максимальная концентрация омепразола в плазме крови составила  $608,2 \pm 127,9$  нг/мл, а

время ее достижения – 1,5 часа. На 7-й день приема препарата наблюдается снижение максимальной концентрации ( $521,2 \pm 146,3$  нг/мл), а время ее достижения уменьшилось до 1 часа. Для концентраций омепразола был характерен значительный разброс данных внутри групп как в 1-й, так и на 7-й день приема препаратов, который можно объяснить индивидуальной вариабельностью. Полученные экспериментальные данные концентрации омепразола исследуемых препаратов были обработаны автором с использованием методов математического моделирования, что позволило количественно оценить фармакокинетические процессы и рассчитать параметры фармакокинетики. Сделан вывод, что при однократном приеме пациентами с НЭРБ препаратов омепразола разных производителей (20 мг) у оВЛС1 наблюдались статистически достоверно более низкие, чем у оРП и оВЛС2 значения  $C_{\max}$  и  $AUC_t$ . На седьмые сутки курсового применения сравниваемых препаратов по 20 мг/сут. при увеличении абсорбции омепразола из оРП и оВЛС1 и ее снижении из оВЛС2 более высокими значениями параметров абсорбции характеризовался оРП. Указанные различия также оказались статистически достоверными.

Анализ динамики клинических показателей выявил следующие закономерности. У пациентов, получавших оригинальный препарат (оРП) и один из воспроизведенных препаратов (оВЛС2), купирование симптомов изжоги отмечалось уже после первого приема омепразола. Однако в группе оВЛС2 с третьего дня терапии наблюдалось возобновление жалоб, тогда как в группе оВЛС1 уменьшение интенсивности изжоги происходило лишь к третьему дню лечения. Статистический анализ динамики показателей по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) не выявил достоверных межгрупповых различий, что объясняется непостоянным характером симптоматики. При этом исходные показатели опросника GERD-Q до начала терапии были сопоставимы во всех группах. В целом, на фоне 7-дневного приема сравниваемых препаратов омепразола автором продемонстрирована статистически достоверная и более выраженная для оРП, по сравнению с оВЛС1 и оВЛС2, динамика симптомов ГЭРБ и влияние терапии омепразолом на качество жизни.

Далее в ТСКР кларитромицина проведен дискретный выбор сред растворения, подразумевающий, что при применении в тройной схеме эрадикационной терапии кларитромицин может быть назначен совместно с омепразолом. Продemonстрирована нестабильность макролида при недостаточном повышении рН.

В главе «Обсуждение собственных результатов» автор проводит глубокий и всесторонний анализ полученных данных, интерпретируя их в контексте современных научных представлений.

Сформулированные заключение и выводы полностью соответствуют поставленным задачам и отражают основные результаты работы. Практические рекомендации являются конкретными, обоснованными и имеют выраженную практическую направленность.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат соответствует требованиям ВАК РФ и отражает основные полученные результаты и материалы диссертации.

#### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы Кургузовой Д.О. не имеется. Диссертация соответствует всем предъявляемым требованиям к научно-квалификационным работам. В порядке научной дискуссии автору могут быть адресованы следующие вопросы:

1. Чем обусловлен выбор критерия включения пациентов в исследование – возраст до 50 лет?

2. Как проводилось уточнение диагноза НЭРБ без рН-импедансометрии пищевода? Существует вероятность включения в исследование пациентов с функциональной изжогой, что могло повлиять на клинический результат?

3. На рисунке 9 отражена динамика интенсивности изжоги на фоне применения омепразола в группах оРП, оВЛС1, оВЛС2. Что означает сумма баллов по шкале ВАШ? Отмечено нарастание изжоги с 3 по 6 день на фоне приема оВЛП2, у какого количества пациентов можно констатировать неэффективность терапии данным омепразолом?

4. При обоснованных сомнениях в качестве исследованных лекарственных препаратов, полученных доказательствах неэквивалентности оВЛС1 и оВЛС2 в заданных условиях, неустойчивости кишечнорастворимых оболочек в модели фармакологической кислотосупрессии, различиях в фармакокинетических параметрах и эффективности, считаете ли Вы целесообразно информировать территориальный орган Росздравнадзора о выявленных отклонениях?

5. Зафиксировано ли у Вас в первичной документации торговые наименования, состав, размер и номер серии, даты производства и даты истечения срока годности исследуемых лекарственных препаратов, сохранены документы, подтверждающие место и дату приобретения препаратов для исследования?

Заданные вопросы носят уточняющий характер и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

