

ОТЗЫВ

официального оппонента, доцента, доктора медицинских наук

(3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология)

Дехнич Наталья Николаевна 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

Кислотозависимые заболевания (КЗЗ), в частности гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и ее неэрозивная форма (НЭРБ), относятся к числу наиболее распространенных патологий желудочно-кишечного тракта, представляя значительную медико-социальную проблему. Ингибиторы протонной помпы (ИПП), прежде всего омепразол, являются важной составляющей терапии КЗЗ и обязательным компонентом схем эрадикации *Helicobacter pylori*. Широкое использование воспроизведенных лекарственных средств в свете политики импортозамещения делает вопрос обеспечения их реальной терапевтической эквивалентности оригинальным препаратам весьма актуальным. Особую значимость данная проблема имеет для кислотонеустойчивых лекарственных форм, таких как кишечнорастворимые капсулы и таблетки омепразола, стабильность которых может критически нарушаться под влиянием патофизиологических факторов, характерных для КЗЗ, но не моделируемых в стандартных исследованиях биоэквивалентности с участием здоровых добровольцев. Нерешенной задачей остается и обеспечение стабильной эффективности комбинированной терапии с участием кислотонеустойчивого антибиотика кларитромицина, эффективность которого напрямую зависит от адекватной кислотосупрессии, обеспечиваемой ИПП. Таким образом, комплексное исследование влияния кинетики высвобождения омепразола из лекарственных форм разных производителей на его фармакокинетику, химическую стабильность кларитромицина и клинические исходы лечения КЗЗ, проведенное в ходе диссертационной работы Кургузовой Д.О. представляется актуальным для современного здравоохранения.

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

Научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе, являются логическим следствием комплексного научного подхода и обладают высокой степенью обоснованности. Они базируются на результатах корректно спланированного и выполненного исследования, сочетающего современные методы фармацевтического анализа, клинической фармакологии и доказательной медицины. Клинический этап выполнен с соблюдением всех этических норм на основании полученного одобрения Локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Цель сформулирована ясно, а задачи ей напрямую соответствуют. Методы исследования и статистического анализа также полностью соответствуют цели и задачам; результаты представлены полно. Выводы и практические рекомендации являются логичным следствием полученных результатов и их обсуждения.

Таким образом, совокупность представленных материалов свидетельствует о высокой степени доказательности и обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации Д.О. Кургузовой.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Достоверность результатов исследования обеспечивается комплексной методологией, сочетающей современные аналитические методы *in vitro* и корректно организованное клинико-фармакологическое исследование. Применение стандартизированных протоколов теста сравнительной кинетики растворения, рандомизированного дизайна клинической части, современных хроматографических методов анализа и валидированных опросников свидетельствует о надежности и воспроизводимости полученных данных для продолжения исследований по теме диссертации в будущем.

Научная новизна диссертационной работы Кургузовой Д.О. заключается в том, что впервые выполнено комплексное исследование, оценивающее влияние патологического дуоденогастрального рефлюкса и медикаментозной кислотосупрессии на высвобождение омепразола из кишечнорастворимых лекарственных форм, его фармакокинетику и качество жизни пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью. Впервые с помощью ТСКР-модели продемонстрирована возможность «сброса дозы» омепразола в желудке у ряда воспроизведенных препаратов на фоне высокоамплитудных колебаний внутрижелудочного рН, а также возможность самоиндукции внутрижелудочного высвобождения действующего вещества при курсовом применении. Впервые описан и обоснован механизм

каскадной утраты фармакодинамических эффектов взаимодействующих компонентов тройной схемы эрадикационной терапии, приводящий к развитию псевдорезистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину, обусловленной не генетическими факторами, а несоблюдением должных фармацевтических свойств кишечнорастворимых лекарственных форм ингибиторов протонной помпы. Полученные результаты обладают высокой степенью достоверности и представляют значительный научный интерес.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Научная значимость диссертации Кургузовой Д.О. состоит в существенном расширении общепринятых представлений о факторах, влияющих на эффективность кислотонеустойчивых лекарственных препаратов. Используемые автором ТСКР-модели патологического дуоденогастрального рефлюкса и фармакологической кислотосупрессии представляют собой принципиально новый подход для оценки стабильности кишечнорастворимых лекарственных форм в условиях, максимально приближенных к реальной клинической практике.

Практическая значимость исследования определяется возможностью непосредственного применения его результатов в различных сферах здравоохранения: полученные результаты имеют важное значение как для регуляторных органов при оценке биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов, так и для фармацевтических производителей при разработке и совершенствовании лекарственных форм, а также для практикующих врачей - при подходах к оценке эффективности терапии кислотозависимых заболеваний и схемам эрадикации *Helicobacter pylori*. Материалы работы, как следует из представленных документов, уже внедрены в учебный процесс, что способствует повышению квалификации будущих специалистов в области клинической фармакологии и фармакотерапии.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертационного исследования Кургузовой Д.О. полностью 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 опубликовано 8 печатных работ, в том числе: 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 («Приложение А», «Приложение Б», «Приложение В»). Работа проиллюстрирована 31 таблицей (29 таблиц в тексте и 2 таблицы в Приложениях) и 23 рисунками (22 рисунка в тексте и 1 в Приложении). Библиографический указатель включает 202 работы, из них на русском языке – 95 источников, 107 работ на английском языке.

Структура диссертации представляется логически обоснованной и полностью соответствующей поставленным цели и задачам работы.

Раздел «Введение» содержит развернутое обоснование актуальности темы, степень ее разработанности, четко сформулированные цель и задачи, данные о научной новизне, теоретической и практической значимости. Детально изложены методология и методы диссертационного исследования; обозначены положения, выносимые на защиту, соответствие паспорту научной специальности, степень достоверности и апробация результатов; изложены личный вклад автора в работу, публикации по теме диссертации, структура и объем диссертации.

Первая глава «Обзор литературы» представляет собой последовательное и структурированное изложение современного состояния проблемы, лежащей в основе диссертационного исследования Кургузовой Д.О.

Вторая глава «Материалы и методы» детально описывает таковые, включая протоколы теста сравнительной кинетики растворения, дизайн клинического исследования, методы количественного анализа и статистической обработки данных, что обеспечивает возможность воспроизведения результатов.

Третья глава «Результаты собственных исследований» содержит систематическое изложение полученных данных. В частности, было установлено, что при изучении кинетики высвобождения омепразола из исследуемых препаратов в среде растворения с рН $7,0 \pm 0,05$ (предварительная экспозиция с рН $1,2 \pm 0,05$) имеются существенные различия в динамике высвобождения омепразола из препаратов оВЛС1 и оВЛС2 по сравнению с препаратом оРП: из оВЛС1 уже на 4 минуте в среду растворения переходило свыше 80% омепразола, а из препарата оВЛС2 – на 10 минуте, а из оРП – на 30 минуте. Это послужило существенным основанием для непризнания эквивалентности оВЛС1, оВЛС2 референтному омепразолу в заданных условиях. Кроме того, раннее высвобождение большей части омепразола из оВЛС1 свидетельствует о неустойчивости его лекарственной формы в модели патологического дуоденогастрального рефлюкса. В ходе дальнейшего определения концентраций омепразола в среде растворения с рН 7,0 после двухчасовой экспозиции исследуемых препаратов в растворе с рН 4,0 автором было выявлено, что препараты оВЛС1, оВЛС2 являются неэквивалентными оРП в заданных условиях. Полное высвобождение омепразола оВЛС2 в среде растворения с рН $4,0 \pm 0,05$ и, соответственно, отсутствие каких-либо его концентраций в среде с рН $7,0 \pm 0,05$ демонстрировало неустойчивость его кишечнорастворимой лекарственной формы в модели фармакологической кислотосупрессии.

Последующее изложение материалов сравнительных клинико-фармакологических исследований представляет собой объемный массив данных и результатов их статистической обработки, который суммирован в выводах о том, что препараты омепразола, из которых действующее вещество высвобождается в ТСКР-моделях патологического дуоденогастрального рефлюкса и медикаментозной кислотосупрессии, демонстрируют статистически достоверно более низкие показатели абсорбции и менее выраженное влияние на симптомы ГЭРБ и качество жизни пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью.

Отдельной совокупностью значимых с теоретической и практической точек зрения сведений являются данные теста сравнительной кинетики растворения кларитромицина в

средах, моделирующих среду желудка при адекватной и нереализованной медикаментозной кислотосупрессии. Полученные данные в дискуссионном ключе могут лечь в основу объяснения случаев неэффективности применения тройной схемы эрадикации *Helicobacter pylori* в регионах, в которых не зарегистрирован высокий уровень резистентности возбудителя к кларитромицину.

Четвертая глава «Обсуждение» содержит анализ полученных результатов, соотносит их с данными литературы и анализирует прикладную значимость.

В заключении сформулированы основные выводы и практические рекомендации, логично вытекающие из цели и задач диссертационной работы.

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 по диссертационному исследованию нет. Общая оценка положительная. При анализе результатов исследования Кургузовой Д.О. хотелось бы в порядке дискуссии получить ответы на следующие вопросы:

1. Уточните за какое время до приема пищи осуществлялся прием омепразола 20 мг внутрь пациентами.
2. Для подтверждения диагноза неэрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни использовались ли дополнительные методы диагностики, например, суточная рН-импедансометрия, и выявлялись ли и с какой частотой «щелочные» рефлюксы у данных пациентов?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Кургузовой Дарьи Олеговны на тему: «Влияние кинетики высвобождения омепразола из лекарственных форм на его фармакокинетику, химическую стабильность кларитромицина и эффективность лечения неэрозивной рефлюксной болезни», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной оригинальной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи, связанной с повышением эффективности и безопасности фармакотерапии кислотозависимых заболеваний, что соответствует требованиям п. 16

Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Кургузова Дарья Олеговна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности - 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Проректор по дополнительному профессиональному образованию и развитию регионального здравоохранения,
профессор кафедры факультетской терапии
ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент

Н.Н. Дехнич

01.12.2025 г.

