

## «УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе  
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения

Российской Федерации

академик РАН, д.м.н., профессор

Ю.С. Полушин

2019 года



## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Лепуховой Оксаны Алексеевны на тему: «Эффективность, переносимость и побочные эффекты комбинированных ингаляционных препаратов в лечении бронхиальной астмы» представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.25-пульмонология.

### Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа Лепуховой О.А. посвящена одной из наиболее важных тем пульмонологии, так как бронхиальная астма (БА) по – прежнему является актуальной проблемой современной медицины. Материалы многоцентрового наблюдательного исследования «НИКА» показали, что только 23% российских пациентов с БА достигают полного контроля заболевания, у 42% больных регистрируется неконтролируемая астма. Более 8,9 млн. пациентов БА обращаются к врачам и 479300 человек ежегодно госпитализируют в связи с обострением БА (Авдеев С.Н., 2011, Белевский А. С., 2013, Чучалин А.Г., 2014, Малявин А.Г., 2018). В нашей стране от астмы

ежегодно умирают до 3,6 тыс. человек, невзирая на современные методы диагностики и эффективные методы лечения (Абросимов В.Н., 2014, Титова О.Н., 2016, Лещенко И.В., 2015). Выбор терапии зависит от текущего уровня контроля БА. Начиная с третьей ступени, а иногда и с момента постановки диагноза для лечения БА рекомендованы сочетание ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и длительнодействующие b-2 агонисты (ДДБА).

Значительный процесс в лечении больных БА (повышение эффективности контроля над заболеванием и качества жизни больных) отмечен в последние годы. Но, несмотря на успехи медикаментозной терапии, доля больных с тяжелой БА превышает 20%, что является свидетельством недостаточной эффективности предполагаемой терапии.

Как показали международные клинические исследования на сегодняшний день достижение контроля БА возможно у большинства пациентов при условии правильной оценки тяжести, существующего уровня контроля БА, назначения адекватной противоастматической длительной базисной терапии и соблюдении режима лечения и правильной техники ингаляций.

Применение фиксированных комбинаций ИГКС/ДДБА в составе одного ингалятора повышает приверженность лечению БА и способствует достижению контроля заболевания. Выбор адекватной ингаляционной глюкокортикостероидной терапии имеет огромное значение в снижении частоты обострений, осложнений у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести. В настоящий момент с позиции клинической практики, остается недостаточно исследованным оценка эффективности и фармакоэкономическое обоснование выбора оптимального подхода к лечению БА. Поэтому, в сложившихся условиях весьма актуальным, является проведение анализа экономической целесообразности применения различных противоастматических препаратов при лечении БА с учетом их терапевтической эффективности.

### **Связь работы с планом отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ в федеральной государственной бюджетной образовательной организации высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России). Тема соответствует паспорту специальности 14.01.25-пульмонология.

### **Научная новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В диссертационной работе показана клиническая и противовоспалительная эффективность комбинированного ингаляционного препарата фиксированной комбинации (беклометазон / формотерол) на основании сравнительной оценки клинических, биохимических показателей, данных ФВД в группах больных бронхиальной астмой средней степени тяжести.

Изучена динамика и величина прогрессирующего снижения ОФВ<sub>1</sub> после достижения контроля в отдалённом периоде на фоне постоянного лечения комбинированными ингаляционными глюкокортикостероидами. Определена степень приверженности пациентов при применении различных схем лечения и рассчитана фармакоэкономическая эффективность препаратов. С помощью АСТ-теста определено влияние применения комбинированных ингаляционных глюкокортикостероидов на контроль заболевания.

Установлено, что назначение комбинированного ингаляционного препарата в фиксированной комбинации глюкокортикостероида и  $\beta_2$ -агониста в рекомендуемых дозах (200-400 / 12-24 мкг / сутки в зависимости от уровня контроля над БА) безопасно и не вызывает снижения базального уровня кортизола крови. Путем изучения переносимости, наличия побочных эффектов и удобства применения оценена безопасность применения

комбинированных ингаляционных кортикостероидных препаратов. Полученные автором результаты показали, что правильность ингаляционного маневра и уменьшение критических ошибок ингаляций влияет на достижение полного контроля над заболеванием и при длительном применении способствует сохранению комплаенса у пациентов БА.

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

Научные положения и выводы диссертации базируются на достаточном по объёму (72 женщины и 58 мужчин с неконтролируемой бронхиальной астмой) числе наблюдений. Группы сравнения сопоставимы и достаточны для проведения статистического анализа. Исследование выполнено на современном научно-методическом уровне в соответствии с поставленными целями и задачами. К достоинствам исследования стоит отнести адекватную статистическую обработку полученных данных, которая осуществлялась с помощью стандартного пакета программ с использованием параметрических и непараметрических методов.

Выводы и практические рекомендации обоснованы и логично вытекают из материалов диссертации. Это позволяет признать достоверность полученных результатов, сформулированных выводов и положений, выносимых на защиту.

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

Полученные в диссертационном исследовании результаты, имеют определенное значение для науки и практики. Автором на основании сравнительного анализа доказано, что применение комбинированного ингаляционного препарата фиксированной комбинации (беклометазон / формотерол) позволяет контролировать и поддерживать в отдалённом периоде на оптимальном уровне основные клинико-функциональные, биохимические параметры у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести.

Показано, что долгосрочная терапия комбинированным ингаляционным препаратом фиксированной комбинации (беклометазон / формотерол) благоприятно влияет на течение бронхиальной астмы и исходы в отдалённом периоде и является фармакоэкономически выгодной.

Доказана хорошая переносимость, удобство применения, более низкое количество побочных эффектов при применении комбинированного ингаляционного препарата фиксированной комбинации (беклометазон / формотерол) у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести.

Научно-квалификационная работа Лепуховой О.А. показывает, что на фоне улучшения комплаенса, применение фиксированной комбинации беклометазона дипропионат (БДП) + формотерол в виде дозированного аэрозольного ингалятора с использованием технологии Модулит, обеспечивающей высокий уровень легочной депозиции и равномерное распределение препарата в легких, пациентам правильно использующим ингалятор и не совершавшим критических ошибок, позволяет длительно получать поддерживающую дозу ИГКС, которая уменьшает признаки воспаления в дыхательных путях (способствует нормализации клинических и лабораторных показателей, показателей ФВД) и улучшает контроль заболевания.

### **Личный вклад автора**

Автор лично участвовал в обследовании и лечении пациентов, проведении сбора анамнеза, анализа данных, полученных при клинико-инструментальном исследовании, разработке и заполнении формализованных карт, осуществлял динамическое наблюдение, выполнял статистическую обработку и анализ результатов исследования, на основе чего сформулированы выводы и практические результаты и определены основные положения диссертации.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Результаты исследования позволяют рекомендовать включение в базисную терапию больных бронхиальной астмой средней степени тяжести

комбинированный ингаляционный препарат с фиксированной комбинацией (формотерол / беклометазон) в дозе (200-400/12-24мкг/сутки в зависимости от уровня контроля БА), в режиме одного ингалятора, используя двукратный режим дозирования. Для повышения комплаенса больным бронхиальной астмой с трудностями использования двух и более ингаляторов для снижения возможных побочных эффектов их частого использования и обеспечения необходимого дозирования глюкокортикостероидов, рекомендуется использовать фиксированную комбинацию (формотерол / беклометазон) с использованием технологии «Модулит».

Полученные результаты диссертационного исследования могут быть рекомендованы для применения в практической деятельности врачей пульмонологов, врачей общей практики и участковых терапевтов.

Теоретические положения диссертационной работы дают основания их использование в учебном процессе клинических кафедр терапевтического профиля ВУЗов России.

### **Печатные работы по теме диссертации**

По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 6 в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, получен 1 патент на изобретение. Материалы, представленные в научных публикациях, полностью отражают основные результаты диссертации.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация изложена на 135 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 4-х глав, включающих обзор литературы, характеристику материалов, методов исследования и лечения, собственных данных, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, и также библиографического указателя. Указатель литературы содержит 151 отечественных и 109 зарубежных источников.

Автореферат О.А. Лепуховой полностью соответствует содержанию диссертации.

## **Замечания**

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В работе имеются некоторые неточности: подписи к таблицам и рисункам оформлены не в соответствии с последними рекомендациями системы стандартов и информации.

Сделанные замечания не носят принципиального характера и не влияют на общее позитивное впечатление от данного диссертационного исследования.

В порядке дискуссии хотелось бы уточнить некоторые вопросы:

1. С чем связано назначение вдвое большей дозы формотерола пациентам 1 группы (48 мкг vs 24 мкг) по сравнению с больными 2-ой и контрольной групп? Если основной причиной являлось достижение контроля БА, то почему такая же модификация дозы препарата не использовалась у пациентов 3 группы, учитывая, что в этой группе процент контролируемых больных был наименьшим в ходе наблюдения?
2. Могло ли повлиять назначение неэквивалентных доз ИГКС в группах 2 и контрольной на «величину прогрессирования снижения ОФВ<sub>1</sub>» через 3 и 6 месяцев и динамику клинических показателей?
3. Преимущества комбинированной терапии среднетяжелой БА доказано многочисленными РКИ. Какие новые данные об эффективности этих препаратов получены Вами в результате проведенного исследования?

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Лепуховой Оксаны Алексеевны на тему: «Эффективность, переносимость и побочные эффекты комбинированных ингаляционных препаратов в лечении бронхиальной астмы» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение

актуальной научно-практической задачи, имеющей важное значение для пульмонологии, - разработаны способы повышения эффективности лечения больных БА средней степени тяжести путём подбора оптимальной схемы применения комбинированных ингаляционных глюкокортикостероидных препаратов.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертация полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», от 24.09. 2013 года №842 (с изменениями от 01.10.2018г., №1168), утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности: 14.01.25-пульмонология.

Отзыв обсуждён и одобрен на заседании проблемной комиссии №7 «Внутренние болезни с секциями пульмонологии и нефрологии» ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова», Минздрава России, протокол № 45 от 15 мая 2019 года.

Директор НИИ пульмонологии

ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им.акад.  
И.П. Павлова» Минздрава России,  
главный пульмонолог Комитета  
по здравоохранению Правительства  
Санкт-Петербурга,  
д.м.н., профессор



*Ольга Николаевна Титова* Ольга Николаевна Титова

197022, Российская Федерация, г.Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8  
телефон 8(812) 338-71-66 сайт <http://lspbgtmu.ru>

