

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Московский государственный медико-
стоматологический университет имени
А.И. Евдокимова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
д.м.н., профессор



«30» _____ 06 _____ 2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ.

О научно-практической значимости диссертационной работы Авакяна Георгия Гагиковича на тему «Клинико-нейрофизиологическое изучение патогенетических «мишеней» воздействия современных противозепилептических препаратов», представленной к защите в диссертационном совете 208.072.09 при ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.11-Нервные болезни; 14.03.06-Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы выполненной работы.

Актуальность темы диссертационного исследования Авакяна Георгия Гагиковича определяется с одной стороны распространенностью, тяжестью течения эпилепсии, приводящей к серьезным осложнениям и последствиям в виде снижения трудоспособности, социальной

дезадаптации, инвалидизации больных; с другой стороны – стремлением к разработке, совершенствованию и внедрению эффективных схем терапии эпилепсии в клиническую практику. Интеграция мультидисциплинарного подхода позволяет поднять лечение пациентов с этим заболеванием на более высокий качественный уровень. Особенно это важно в случае фармакорезистентных эпилепсий, являющихся тяжким социально-экономическим бременем для здравоохранения России.

В настоящее время накоплен достаточный научный опыт с высокой степенью доказательности, подтверждающий эффективность отдельно применяемых противоэпилептических препаратов в краткосрочных и среднесрочных исследованиях. Однако недостаточно проанализированы результаты долгосрочных сравнительных наблюдений, которые часто имеют характер ретроспективного анализа, поэтому одним из этапов диссертационной работы Авакяна Г.Г. стало проспективное клинико-нейрофизиологическое сравнительное исследование эффективности различных противоэпилептических препаратов в условиях реальной клинической практики на первом и втором этапах оказания медицинской помощи при фокальной эпилепсии с акцентом на фармакорезистентное течение заболевания.

Большой раздел диссертации включает экспериментальную часть по изучению патогенетических «мишеней» влияния современных и новых противоэпилептических препаратов.

Исходя из вышеизложенного, актуальность диссертационного исследования Авакяна Г.Г. не вызывает сомнений, а полученные результаты имеют большое теоретическое и практическое значение.

Связь темы диссертации с планом научных исследований

Диссертационная работа Г.Г. Авакяна выполнена в соответствии с основными направлениями программы научных исследований ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Научная новизна определяется тем, что в работе впервые проведена сравнительная клиническая оценка эффективности различных противоэпилептических препаратов, назначаемых в режиме моно- и дуотерапии у пациентов с впервые диагностированной фокальной эпилепсией. Доказана целесообразность и эффективность применения различных комбинаций противоэпилептических препаратов.

Показана эффективность терапии эпилепсии в зависимости от типа комбинации противоэпилептических препаратов и этиологии заболевания, а также исследована динамика клинической картины и нейрофизиологических показателей биоэлектрической активности головного мозга с применением видео ЭЭГ-мониторинга у больных с фармакорезистентными фокальными формами эпилепсии.

В работе дана оценка и аргументирована эффективность, переносимость и определено долгосрочное удержание пациентов с фармакорезистентными фокальными формами эпилепсии на комбинированной терапии леветирацетамом в сочетании с карбамазепином или препаратами вальпроевой кислоты.

С целью определения патогенетических механизмов действия противоэпилептических препаратов автором впервые исследованы электрофизиологические основы реализации антиэпилептогенных эффектов противоэпилептических препаратов с позиции исследования «мишеней» фармакотерапевтического воздействия. Проведен электрофизиологический анализ механизма действия новых противоэпилептических препаратов на первичные и вторичные детерминантные очаги в различных структурах головного мозга на модели кобальтовой эпилепсии.

Диссертантом доказано на модели фокальной кобальт-индуцированной эпилепсии, что структурой-мишенью леветирацетама

является гиппокамп – одна из ведущих структур эпилептической системы, что, по-видимому, определяет его эффективность при резистентных судорожных состояниях. Эффект препаратов вальпроевой кислоты проявляется через ингибирующее влияние на корковые очаги эпилептической системы и гипоталамус, что и является определяющим в её способности подавлять вторичную билатеральную синхронизацию и эпилептический статус.

Впервые при использовании принципиально нового нанотехнологического подхода к созданию противоэпилептических препаратов с целенаправленной транспортной доставкой через ГЭБ автором изучено новое вещество – 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат на наночастицах PLGA-лецитин, (нано-мексидол), которое имеет существенные преимущества по сравнению с мексидолом в субстанции по спектру эффектов, в том числе по влиянию на вторично-генерализованные судороги на модели эпилептического статуса.

Впервые доказано, что электрофизиологические механизмы реализации противоэпилептического действия нового соединения «Бепродон» зависят от стадии развития эпилептической системы и направлены в каждой стадии на детерминатные очаги: корковые - в первой и подкорковые – во второй.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Обоснованность и достоверность результатов, полученных в ходе диссертационного исследования Г.Г.Авакяна не вызывает сомнений, так как они получены на большом клиническом материале и проанализированы адекватными и современными статистическими методами.

Работа базируется на проспективном наблюдении за пациентами, что позволило сделать обоснованные выводы и сформулировать практические рекомендации. Выводы отражают содержание проделанной работы и отвечают на поставленные задачи исследования.

Достоверность результатов обоснована большой, репрезентативной группой клинического исследования – 910 пациентов с фокальной эпилепсией; сопоставимостью для статистического анализа групп исследования лиц с фокальной фармакорезистентной эпилепсией.

Экспериментальная часть исследования представлена большим объемом экспериментальных животных, включенных в исследование (400 мышей и крыс).

По теме диссертации опубликовано 54 печатных работ, из них 48 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК; 1 – в иностранном журнале, 1 – монография и 1 Патент на изобретение.

Значимость полученных результатов для науки и практики.

Работа Георгия Гагиковича Авакяна, совершенствуя процесс не только диагностического поиска, но и лечения больных с впервые установленным диагнозом фокальной эпилепсии, а также при фармакорезистентном ее течении имеет явное прикладное значение.

Автором проведен анализ результатов сравнительного проспективного наблюдения за пациентами с фокальной эпилепсией в условиях реальной клинической практики, что имеет большое значение в интеграции полученного опыта в первичное звено здравоохранения.

Полученные результаты могут быть использованы для составления алгоритмов лечения у пациентов с впервые диагностированной эпилепсией, что позволит повысить стартовую эффективность лечения, улучшить качество жизни больных и их социальную адаптацию.

Важно отметить, что диссертантом предложен новый подход лечения фокальных эпилепсий, на основе персонифицированной терапии ее

фармакорезистентных форм. Он базируется на сопоставлении показателей клинического, нейрофизиологического и нейровизуализационного исследований и позволяет применить патогенетически обоснованную терапию труднокурабельных фокальных эпилепсий.

Диссертантом определена целесообразность применения различных комбинаций базисных противоэпилептических и препаратов нового поколения; доказана их эффективность при фармакорезистентных эпилепсиях.

Полученные автором результаты могут быть использованы на практике при разработке и более широком применении новых противоэпилептических препаратов с инновационными механизмами действия на патогенетические «мишени» эпилепсии. Диссертант актуализирует их назначение не только в качестве терапии фармакорезистентных форм эпилепсии, но и на ранних ее стадиях в качестве основной терапии, особенно при неэффективности лечения базисными препаратами и «псевдорезистентности».

Особенно следует отметить результаты изучения особенностей спектров фармакологической противоэпилептической активности, механизмов действия и определение структурных «мишеней» действия базовых классических и новых противоэпилептических препаратов на различных стадиях формирования эпилептической системы в эксперименте, что способствует прогнозированию особенностей дифференцированного клинического применения отдельных препаратов. Это поможет дальнейшему совершенствованию лечения больных эпилепсией, особенно в случаях вторичной генерализации (вальпроаты) и/или фармакорезистентности (леветирацетам) у труднокурабельных пациентов.

Исследованные в эксперименте 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат на наночастицах PLGA-лецитин с твином (нано-мексидол) и новое соединение «Бепродон», могут служить перспективной научной

«платформой» для дальнейшего их более углубленного исследования в качестве противозипилептического средства в клинических условиях.

Личный вклад автора.

Автором самостоятельно разработаны дизайн, программа и методология исследования. Диссертант провел анализ сведений, полученных из амбулаторных карт 1815 больных эпилепсией.

Он принимал участие в лечении, составлении базы и анализе результатов обследования 910 пациентов с эпилепсией, включенных в исследование. Им лично проведено долгосрочное (5 летнее) сравнительное изучение различных комбинаций препаратов на больных с фокальной фармакорезистентной эпилепсией.

Автор проводил на различных моделях экспериментальных животных исследование развития эпилептической активности. Регистировал электрофизиологическими методами «мишени» терапевтических воздействий различных противозипилептических соединений.

Диссертантом освоены и применены все клинико-нейрофизиологические методы обследования.

Представленные в работе основные результаты, выводы и рекомендации получены и сформулированы лично автором диссертационного исследования.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность.

Диссертация изложена на 323 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав результатов клинического и экспериментального исследований, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 58 таблицами, 42 рисунками и 3 схемами.

Работа является завершенным научно-квалификационным трудом, написана литературным языком с корректным употреблением современной научной терминологии.

Литературный обзор написан на основе анализа 190 отечественных и 259 зарубежных источников и посвящен вопросам эпилептогенеза, экспериментальных методов исследования эпилепсии, совершенствования и широкого использования современных методов диагностики, выявления труднокурабельных, фармакорезистентных форм заболевания в клинике, разработки и внедрения оптимальных подходов к рациональной терапии.

Используемые в процессе исследования материалы и применяемые методы достаточно подробно описаны в 2 главах (второй и третьей), посвященных результатам собственного материала; клинического и экспериментального исследований.

В 4-й главе автором обсуждаются в хронологическом порядке полученные параллельно в процессе исследования результаты.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных в ходе исследования результатов.

Автореферат отражает основное содержание диссертации.

Замечания по диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Однако при анализе динамики заболевания на фоне проводимой терапии автор относит пациентов с фармакодинамической аггравацией в группу пациентов с низкой эффективностью терапии. Известно, что понятие аггравации подразумевает парадоксальное учащение/усугубление/появление новых типов приступов на фоне вновь вводимой терапии и оно категориально относится к ухудшению и обычно развивается на этапе титрации противосудорожных препаратов. В связи с этим возникает вопрос: «Чем следует объяснить позднее появление аггравации при фокальной фармакорезистентной эпилепсии на 90-274 день?»

Заключение.

Диссертационная работа Авакяна Георгия Гагиковича на тему «Клинико-нейрофизиологическое изучение патогенетических «мишеней» воздействия современных противоспилептических препаратов, представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.11 – «Нервные болезни»; 14.03.06 – «Фармакология, клиническая фармакология», является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором клинического, нейрофизиологического и экспериментального изучения эффективности, спектра действия и патогенетических «мишеней» современных противоспилептических препаратов, их комбинаций осуществлено решение научной проблемы разработки новых технологий, направленных на оптимизацию лечения пациентов с фармакорезистентными формами фокальной эпилепсии, имеющей важное теоретическое и практическое значение для неврологии, клинической фармакологии.

По своей актуальности, научной новизне, научно-методическому уровню, теоретической и практической значимости, степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверности и новизне диссертационная работа соответствует требованиям, установленным п.9 Положения о присуждении ученых степеней (утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842 (ред. от 01.10.2018) «О порядке присуждения ученых степеней»), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а Георгий Гагикович Авакян заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.11-Нервные болезни; 14.03.06-Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на межкафедральном заседании кафедры нервных болезней лечебного факультета и кафедры

фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 11 от 28 июня 2021 года).

И/о заведующего кафедрой нервных
болезней лечебного факультета
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Минздрава России,
доктор медицинских наук (14.01.11. – нервные болезни),
профессор


Р.С. Мусин

Заведующий кафедрой фармакологии
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Минздрава России
доктор медицинских наук, доцент
(14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология)
Профессор


А.В. Заборовский

Подписи д.м.н., профессора Мусина Р.С. и
д.м.н., доцента А.В. Заборовского заверяю:
Ученый секретарь ФГБОУ ВО МГМСУ
им. А.И. Евдокимова Минздрава России
доктор медицинских наук., профессор



Ю.А. Васюк

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1. Тел.: +7 (495) 684-49-86; e-mail: msmsu@msmsu.ru, www.msmsu.ru