

«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор
по научной работе
ГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия
последипломного образования»
Минздрава России
д.м.н., профессор

_____ **А.Г. Куликов**
« ____ » _____ **2014 г.**

ОТЗЫВ

**ведущей организации - ГБОУ ДПО «Российская Медицинская Академия
последипломного образования» Минздрава России о научно-
практической ценности диссертации Смуровой Ольги Николаевны
«Неблагоприятные побочные реакции лекарственных препаратов:
система мониторинга и перспективы оптимизации фармакотерапии
сердечно-сосудистых заболеваний» представленной к защите на
соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности
14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология в
Диссертационный совет Д 208.008.02 при ГБОУ ВПО «Волгоградский
государственный медицинский университет» Минздрава России.**

Актуальность темы выполненной работы

Представленная диссертационная работа О.Н. Смуровой посвящена проблеме оптимизации фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний на основании результатов мониторинга безопасности лекарственных препаратов с использованием методов выявления и регистрации неблагоприятных побочных реакций. Заболевания сердечно-сосудистой системы являются ведущей причиной смертности во всем мире. В последние годы в России отмечается неуклонный рост заболеваемости и смертности пациентов с болезнями системы кровообращения. Многочисленные международные и

российские рекомендации по лечению и диагностике сердечно-сосудистых заболеваний включают в терапию препараты из разных фармакологических групп, доказавших свою эффективность. В связи с этим в современной клинической практике на первое место выходит изучение безопасности лекарственных препаратов. Российскими учеными проводились фармакоэпидемиологические исследования по выявлению нежелательных лекарственных реакций у пациентов с отдельными нозологиями: гипертоническая болезнь, фибрилляция предсердий и др. В связи с этим, особенно актуальным является проведение комплексного фармакоэпидемиологического исследования по изучению частоты регистрации нежелательных лекарственных реакций в первичной медицинской документации кардиологических стационаров и отделений.

В настоящее время контроль безопасности лекарственных средств является стратегической целью национальной безопасности в сфере здравоохранения и здоровья нации (Указ Президента Российской Федерации от 12 мая 2009 г. № 537 «О стратегии национальной безопасности Российской Федерации до 2020 года»). Реализация этой цели возможна путем осуществления мониторинга неблагоприятных побочных реакций лекарственных препаратов в клинической практике. В законодательстве большинства стран, в том числе и РФ, прописана обязанность медицинских работников выявлять и регистрировать нежелательные лекарственные реакции. По данным исследований только 3,96% врачей сообщают о нежелательных лекарственных реакциях, кроме того в большинстве случаев эти сообщения были мало информативны, поскольку были заполнены не полностью и зачастую неразборчивым почерком. В связи с этим поиск и изучение путей повышения эффективности контроля над нежелательными лекарственными реакциями является одним из актуальных направлений современной клинической фармакологии.

Метод спонтанных сообщений о неблагоприятных побочных реакциях является основным в работе служб контроля безопасности лекарственных препаратов во всех странах мира. По мнению экспертов в области фармаконадзора, в России до недавнего времени проблема безопасности лекарств если не игнорировалась полностью, то, несомненно, была на втором плане, несмотря на разработанные регламентирующие документы. В большинстве регионов РФ система мониторинга безопасности

лекарственных препаратов практически не работает. В связи с этим актуальным является проведение фармакоэпидемиологических исследований нежелательных лекарственных реакций, полученных методом спонтанных сообщений из различных субъектов российской федерации.

Мониторинг нежелательных лекарственных реакций у пациентов, принимающих сердечно-сосудистые препараты, является важным вопросом, так как этот класс лекарственных средств, как правило, используется пожилыми пациентами. Особенностью этой группы больных являются сопутствующие хронические заболевания и, как правило, массивная фармакотерапия. Частота возникновения может быть уменьшена путем уменьшения количества назначаемых препаратов. В тоже время число препаратов, обязательных к применению у пациентов с заболеваниями сердца и сосудов неуклонно растет. Так согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК)/Европейского общества кардиологов (ЕОК) (2011 г.), а также Всероссийского научного общества кардиологов (2012 г.), статины являются препаратами первого ряда при медикаментозной терапии дислипидемий у пациентов с умеренным, высоким, очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (SCORE). В тоже время данные о частоте развития побочных реакций при применении этих препаратов в реальной клинической практике представлены в основном в зарубежной литературе. При этом распространенность такой нежелательной реакции статинов, как миопатия у российских пациентов нет. Кроме того, нет высокоспецифичных и чувствительных методов выявления поражения мышечной ткани при приеме препаратов этой группы

В связи с этим, представленная диссертационная работа О.Н. Смуровой, посвященная изучению частоты и структуры неблагоприятных побочных реакций лекарственных препаратов, поиску методов оптимизации мониторинга безопасности сердечно-сосудистых средств, с использованием современных подходов выявления нежелательных лекарственных реакций, включая фармакогенетическое тестирование, разработке алгоритма прогнозирования развития миопатии при проведении фармакотерапии статинами является весьма актуальной.

Научная и практическая ценность диссертации

Значимость результатов представленной научно-исследовательской работы может быть оценена весьма высоко, так как она не только расширяет

имеющиеся представления о мониторинге безопасности лекарственных препаратов, но и имеет непосредственный выход в практику, что подтверждается предложенными Смуровой О. Н. путями оптимизации выявления и регистрации нежелательных лекарственных реакций, в том числе у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности при применении статинов. В исследовании О.Н. Смуровой доказана важность выявления и регистрации неблагоприятных побочных реакций у пациентов с заболеваниями сердца и сосудов как в первичной медицинской документации, так и методом спонтанных сообщений. Были выявлены причины низкой активности врачей по выявлению и регистрации нежелательных лекарственных реакций. В работе разработана методика проведения обучающих семинаров для докторов по вопросам безопасности лекарственных препаратов и показана ее эффективность. Установлено, что статин-ассоциированное поражение мышечной ткани крайне редко выявляется и регистрируется в клинической практике, в то время как активный мониторинг нежелательных реакций статинов в стационарах выявил распространенность статиновых миопатий до 12%. Смуровой О.Н. продемонстрировано, что значимыми предикторами статин-ассоциированного поражения мышечной ткани являются: длительность гиполипидемической терапии 12 месяцев и более, прием аторвастатина в дозе 40 мг/сут и более, отмечена тенденция более частых статин-ассоциированных мышечных явлений у женщин и носителей аллельного варианта SLCO1B1*5, возраст пациентов, индекс массы тела, уровень общей креатинкиназы значимо не различались между группами со статин-ассоциированным поражением мышечной ткани и без него.

Выявленные Смуровой О.Н. значимые предикторы поражения мышечной ткани у пациентов, принимающих статины, на основании которых диссертантом был предложен алгоритм прогнозирования статин-ассоциированной миопатии позволяет рекомендовать его применение у пациентов, принимающих статины, с жалобами на боли в мышцах или при повышении у них общей креатинкиназы.

Основные результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы кардиологических отделений многопрофильных больниц города Волгограда: Негосударственного учреждения здравоохранения "Отделенческая клиническая больница на ст. Волгоград-1 ОАО "РЖД", Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Волгоградская

областная клиническая больница №1», ГУЗ "Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25".

Основные положения работы также используются в учебном процессе при проведении занятий с врачами-интернами и клиническими ординаторами кардиологами и терапевтами, студентами лечебного и педиатрического факультета на кафедре клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, а также представлены на семинарах для практических врачей.

Работа О.Н. Смусевой является актуальной для практического здравоохранения в области клинической фармакологии, кардиологии.

Значимость полученных соискателем результатов для развития клинической фармакологии

Результаты работы имеют важное значение для развития клинической фармакологии. Диссертационное исследование соответствует п.14 «Исследование нежелательного действия лекарственных средств, разработка методов их профилактики и коррекции» паспорта специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки). Смусевой О.Н. впервые изучена на региональном уровне эффективность мониторинга безопасности лекарственных препаратов методом спонтанных сообщений, оценены частота регистрации и структура неблагоприятных побочных реакций. Впервые изучена на региональном уровне частота регистрации и структура неблагоприятных побочных реакций сердечно-сосудистых средств, выявленных методом спонтанных сообщений,. Автором впервые выявлена частота нежелательных лекарственных реакций со стороны мышечной ткани, с высокой степенью достоверности связанная с приемом статинов, описана клиническая картина этой побочной реакции с помощью валидизированных опросников BPI, BFI у российских пациентов. В работе впервые определена взаимосвязь между развитием мышечных симптомов и такими факторами, как длительность приема статинов, дозы статинов, носительство аллельного варианта SLCO1B1*5 в клинической практике. На основании полученных результатов Смусевой О.Н. разработан алгоритм прогнозирования статин-индуцированной миопатии на основании выявленных значимых предикторов статин-ассоциированного поражения мышечной ткани в условиях клинической практики. Автором впервые предложен четкий алгоритм прогнозирования статин-индуцированной

миопатии у пациентов, принимающих статины, с использованием определение аллельного варианта SLCO1B1*5 в качестве предиктора статин-ассоциированного поражения мышечной ткани.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Данные, представленные в диссертации, могут быть использованы в работе фармаконадзора, региональных центров мониторинга безопасности лекарственных средств, кардиологических и терапевтических отделений стационаров городских и областных больниц, участковыми терапевтами и кардиологами в амбулаторных условиях, а также включены в учебный материал для студентов медицинских высших учебных заведений и в методические рекомендации для практикующих врачей.

Результаты исследования позволяют рекомендовать использование предложенных автором методов: методики проведения школ-семинаров для врачей по вопросам мониторинга безопасности лекарственных средств для оптимизации выявления и регистрации нежелательных лекарственных реакций в регионе, определение аллельного варианта SLCO1B1*5 в качестве предиктора статин-ассоциированного поражения мышечной.

Коллективу кафедры клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России следует продолжить и развить исследования в области безопасности применения лекарственных препаратов.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Смусевой Ольги Николаевны на тему «Неблагоприятные побочные реакции лекарственных препаратов: система мониторинга и перспективы оптимизации фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, соответствует специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология, удовлетворяет всем требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, содержит решение

актуальной научной проблемы клинической фармакологии – оптимизации мониторинга безопасности лекарственных препаратов, в том числе при фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсужден на заседании кафедры клинической фармакологии и терапии Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения РФ, протокол №11 от 14 октября 2014 года.

Заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения РФ доктор медицинских наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология,

профессор

Сычев Дмитрий Алексеевич

Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российская Медицинская Академия последипломного образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава РФ)

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Телефон: +7 (499) 252-21-04

Факс: +7 (499) 254-98-05

e-Mail: rmaro@rmaro.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Д.А. Сычева

заверяю

Ученый секретарь ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России,

Савченко Людмила Михайловна

Публикации, близкие к тематике диссертационного исследования

1. Прикладные аспекты применения фармакогенетического тестирования по SLCO1B1 для прогнозирования развития статин-индуцированной миопатии и персонализации применения статинов
Сычев Д.А., Шуев Г.Н., Прокофьев А.Б.
Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013. Т. 9. № 6. С. 698-700.
 2. Персонализированная медицина в клинической фармакологии: от мифа к реальной клинической практике
Кукес В.Г., Сычев Д.А., Смирнов В.В., Хаитов М.Р., Хаитов Р.М., Петров Р.В.
[Физиология и патология иммунной системы](#). 2013. Т. 16. [№ 1](#). С. 3-13.
 3. Фармакогенетическое тестирование по аллельному варианту SLCO1B1*5: значение для персонализации дозирования статинов у пациентов с гиперлипидемиями
Воскобойников А.М., Грачев А.В., Князева Г.П., Сычев Д.А.
[Бюллетень медицинских интернет-конференций](#). 2013. Т. 3. [№ 6](#). С. 975-976.
 4. Частота потенциально значимых межлекарственных взаимодействий у пожилых пациентов, находящихся на стационарном лечении в терапевтическом отделении
Данилина К.С., Головина О.В., Сычев Д.А.
[Клиническая геронтология](#). 2014. Т. 20. [№ 1-2](#). С. 14-17.
 5. Частота встречаемости генотипов аллельного варианта гена SLCO1B1*5 у российских пациентов с гиперлипидемией при приеме статинов и без них
Шуев Г.Н., Сычев Д.А., Хохлов А.А., Грачев А.В., Белошицкая Т.А.
[Молекулярная медицина](#). 2014. [№ 2](#). С. 25-28.
 6. Прогнозирование риска лекарственных взаимодействий при комбинированной фармакотерапии
Астапова О., Сябаев Р., Журавлева М., Сычев Д., Енгальчева Г., Васильев А.
[Врач](#). 2014. [№ 1](#). С. 31-34.
- Межлекарственные взаимодействия и полипрагмазия в практике врача
Сычев Д., Отделенов В., Данилина К., Аникин Г., Арсланбекова С.
[Врач](#). 2013. [№ 5](#). С. 5-8.