

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой клинической фармакологии ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Батищевой Галины Александровна на диссертацию Смусевой Ольги Николаевны «Неблагоприятные побочные реакции лекарственных препаратов: система мониторинга и перспективы оптимизации фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний», представленной к защите в диссертационный совет Д 208.008.02 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы диссертации

Настоящее диссертационное исследование посвящено решению проблемы безопасного применения лекарственных препаратов. Данное направление имеет стратегическое значение для национальной безопасности в сфере обращения лекарственных средств как в нашей стране, так и во всем мире. Актуальность исследования подтверждает высокая частота неблагоприятных побочных реакции лекарственных средств, которые являются четвертой по значимости причиной летальных исходов, а затраты на их лечение ложатся тяжелым бременем на здравоохранение различных стран.

Международная практика мониторинга неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств показывает недостаточную эффективность существующих способов выявления и регистрации, несмотря на использование методов активного контроля действия препаратов, оформление карт-извещений, включение в действующую систему фармаконадзора различных субъектов обращения лекарственных средств. Аналогичная неблагоприятная ситуация складывается и в Российской Федерации, где разрешенная в 90-е годы система фармаконадзора до настоящего времени работает недостаточно эффективно.

Контроль безопасного назначения лекарственных средств требует проведения исследований в постмаркетинговый период, когда препарат вышел на фармацевтический рынок и стал широко использоваться в клинической практике. При этом необходимо оценивать, в первую очередь, эффективность и переносимость лекарственных средств, применяемых при фармакотерапии заболеваний с наиболее высокими показателями летальности.

Настоящее диссертационное исследование посвящено изучению частоты клинических проявлений неблагоприятных побочных реакций при лечении сердечно-сосудистой патологии, поскольку именно данная группа заболеваний является ведущей причиной смертности как в России, так и во всем

мире.

Существующие современные клинические рекомендации, посвященные фармакотерапии хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии нередко определяют стратегию комплексного назначения препаратов. В свою очередь, коморбидность и необходимость приема препаратов различных фармакологических групп закономерно ведут к полипрагмазии, а пожилой возраст, необходимость длительного приема препаратов, влияние дополнительных факторов (характер питания, курение, алкоголь) создают значительный риск возникновения неблагоприятных побочных реакций.

Выявление и регистрация осложнений лекарственной терапии является неотъемлемым фактором обеспечения безопасности применения лекарственных средств, поэтому внедрение системы контроля применения препаратов в реальной клинической практике имеет важное практическое значение

Целью настоящего исследования явилась оптимизация фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями путем повышения эффективности мониторинга безопасности лекарственных средств на основании комплексного анализа нежелательных лекарственных реакций.

Выбранное автором направление диссертационного исследования имеет значение не только для Волгоградской области, но и других регионов России, поскольку дает сведения о безопасности клинического применения основных групп лекарственных препаратов в кардиологии.

Название работы соответствует поставленной цели. Задачи исследования сформулированы с учетом решения проблемы контроля нежелательных побочных эффектов при терапии пациентов кардиологического профиля. Особое внимание уделено оценке безопасности клинического применения препаратов группы статинов, которые широко применяются при лечении пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Новизна проведенных исследований и полученных результатов, выводов и рекомендаций

В ходе диссертационной работы на основании сведений, поступивших в Волгоградский региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств за период 2010-2013 годы, автором впервые определена структура осложнений фармакотерапии. Это позволило оценить частоту неблагоприятных побочных реакций на препараты различных фармакологических групп, среди которых случаи непереносимости сердечно-сосудистых препаратов отмечены у 11% пациентов.

В результате изучения медицинской документации автором у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями установлен высокий показатель полипрагмазии с назначением более пяти препаратов в 87% случаев.

На основании результатов фармакоэпидемиологического исследования получены данные о регистрации неблагоприятных побочных реакций на лекарственные препараты у 17 % пациентов кардиологического профиля, среди

которых 41% отнесены к категории серьезных, требующих сообщения в базу Федеральной службы по надзору в сфере обращения.

В ходе исследования определена частота возникновения неблагоприятных побочных реакций на прием нитратов (2-14%), бета-адреноблокаторов (7,8%), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (1,7 - 7%), сердечных гликозидов (9,7%). Важным результатом является оценка переносимости статинов, которые вызывали поражение мышечной ткани у 2,7% пациентов.

Существенным вкладом в определении характера индивидуальной переносимости статинов являются полученные в результате диссертационного исследования сведения по фармакогенетическому тестированию. Это позволило определить высокую частоту встречаемости носителей патологического С-аллеля у 58,1% больных, имевших проявления статин-индуцированного поражения мышечной ткани.

Впервые на основе анализа клинических данных (возраст пациентов, пол, длительность гиполипидемической терапии, особенности режима дозирования препаратов, носительство аллельного варианта SLCO1B1*5) определены предикторы статин-ассоциированной миопатии, что позволило разработать оригинальный алгоритм прогнозирования риска развития осложнений терапии.

Выполненное исследование позволило впервые оценить уровень осведомленности врачей по вопросам выявления и регистрации неблагоприятных побочных реакций, что показало низкую активность (4% врачей) участия в работе системы фармаконадзора. Полученные результаты послужили основанием для разработки методики обучения врачей (школы-семинары) по вопросам безопасности фармакотерапии, а сравнительное исследование показало положительное значение обучающих семинаров для повышения информированности врачей по проблеме нежелательных лекарственных реакций.

Значимость результатов, полученных в диссертации, для теории и практики

На основании результатов исследования автором рекомендовано внедрение в работу лечебных учреждений метода активного мониторинга нежелательных реакции сердечно-сосудистых препаратов с использованием критериев ВОЗ и алгоритма Наранжо. При этом рекомендовано особое внимание обращать на серьезные нежелательные лекарственные реакции, которые характеризуются высоким риском летальных исходов.

В работу терапевтов и кардиологов лечебных учреждений города Волгограда автором внедрена методика определения аллельного варианта SLCO1B1*5. В качестве предиктора статин-ассоциированного поражения мышечной ткани у пациентов, принимающих статины более 1 года и имеющих мышечные симптомы, повышение активности общей креатинкиназы, рекомендовано определение патологического С-аллеля. Это открывает возможности оптимизации фармакотерапии лечения сердечно-сосудистой патологии.

Разработанная автором методика обучения врачей по вопросам безопасности фармакотерапии с регулярным проведением обучающих школ-семинаров (1 раз в год) обеспечивает рост сообщений в базу данных Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, что указывает на эффективность данного пути оптимизации мониторинга безопасности применения лекарственных препаратов на региональном уровне.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность положений, выносимых на защиту, и выводов определяется достаточным объемом материалов исследования, широким набором применяемых методов, включая показатели потребления лекарственных препаратов (DDD-анализ), фармакогенетическое тестирование, определение лабораторных показателей функции печени и почек, тщательностью качественного и количественного анализа, применением современных методов статистической обработки информации.

Оценка содержания диссертации

Материалы диссертации изложены на 266 страницах машинописного текста и включают введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, их обсуждение, выводы, практические рекомендации. Работа включает 29 таблиц и иллюстрирована 38 рисунками. Список литературы представлен 62 отечественным и 292 зарубежными источниками.

Структура диссертации традиционна. Введение достаточно аргументировано, содержит обоснование актуальности диссертационного исследования, указана степень научной разработанности проблемы, вытекающие из этого цель и задачи.

В обзоре литературы автор подробно описывает современные представления о структуре организации мониторинга безопасности лекарственной терапии, выделяя малоизученные аспекты и спорные вопросы. В первой главе подробно изложены сведения по международной практике контроля побочного действия лекарственной терапии, методы исследования эффективности и безопасности, применяемые за рубежом и в Российской Федерации. Отдельные параграфы обзора посвящены побочным реакциям при назначении статинов, их влиянию на печень, почки, когнитивные функции, углеводный и липидный обмен. В обзоре подробно указаны сведения о клиническом значении фармакогенетического тестирования при назначении препаратов кардиологического профиля. Отдельный параграф посвящен проведению анкетирования врачей по вопросам формирования неблагоприятных эффектов лекарственных препаратов и структуре работы фармаконадзора.

При чтении обзора литературы следует отметить аналитический подход в изложении материала по вопросам организации мониторинга осложнений лекарственной терапии и возможных путей оптимизации назначения лекарственных препаратов в клинической практике.

Во второй главе представлен дизайн исследования, подробно описаны методы биохимического, фармакоэпидемиологического и фармакогенетического исследования, диагностики безопасности применения лекарственных средств в постмаркетинговых исследованиях. Исследование выполнено в 4 этапа: одномоментное аналитическое фармакоэпидемиологическое исследование с помощью ретроспективного анализа медицинских карт; проспективное аналитическое исследование методом социологического анализа; проспективное фармакоэпидемиологическое исследование методом спонтанных сообщений; аналитическое фармакоэпидемиологическое исследование побочного действия статинов методами ретроспективного анализа данных медицинских карт и активного мониторинга в стационаре.

В третьей главе подробно представлены результаты собственных исследований с указанием структуры нежелательных побочных реакций на препараты, сравнение уровня потребления лекарственных средств в различных стационарах, данных мониторинга безопасности статинов, с оценкой выявленных статины-ассоциированных осложнений фармакотерапии, представлены сведения по фармакогенетическому тестированию больных, принимавших статины. В отдельном параграфе третьей главы автором представлен разработанный алгоритм выявления предикторов статин-ассоциированного поражения мышечной ткани, который обеспечивает повышение безопасности терапии препаратами группы статинов.

Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования резюмируют полученные сведения, являются обоснованными и достоверными, соответствуют поставленным в работе задачам.

Автореферат отражает содержание диссертации, материалы которой опубликованы в 41 печатных работах, из них 18 – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации для публикаций основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Результаты исследования включены в лекционные курсы на кафедре клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета.

Принципиальных замечаний по диссертации нет, однако следует отметить возможность оформления заявки на изобретение на впервые разработанный автором оригинальный алгоритм прогнозирования статин-ассоциированного поражения мышечной ткани.

Результаты исследования желательно отразить в форме монографии либо учебно-методического пособия с грифом УМО. Это имеет важное научно-практическое значение для врачей лечебной сети, учитывая значительный фактический материал, полученный автором по проблеме индивидуальной переносимости терапии статинами.

В процессе знакомства с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Каков ведущий механизм патогенеза формирования статин-ассоциированного поражения мышечной ткани и каковы возможные пути фармакологической коррекции?

2. Каким образом можно проводить индивидуальный выбор препаратов группы статинов в реальной клинической практике? Какие факторы следует учитывать на этапе стартовой терапии?

Заключение

Диссертация Смусевой Ольги Николаевны «Неблагоприятные побочные реакции лекарственных препаратов: система мониторинга и перспективы оптимизации фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний» является законченной научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований, разработаны теоретические положения и практические рекомендации, совокупность которых можно квалифицировать как решение новой актуальной проблемы для научной специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология - безопасного применения препаратов у больных с сердечно-сосудистой патологией, что имеет важное народно-хозяйственное значение и полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к докторским диссертациям по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология, а ее автор заслуживает присвоения искомой ученой степени доктора медицинских наук.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук по специальности

14.03.06 - Фармакология, клиническая

фармакология, профессор,

заведующий кафедрой клинической фармакологии

ГБОУ ВПО «Воронежская государственная

медицинская академия имени Н.Н. Бурденко»

Минздрава России

Г.А. Батищева

394005, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Email: secr@vsmaburdenko.ru Тел.: (473) 259-38-05

Подпись д.м.н., профессора Г.А. Батищевой удостоверяю:

Секретарь Ученого совета ГБОУ ВПО

«Воронежская государственная

медицинская академия имени Н.Н. Бурденко»

Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

А.А.Зуйкова

«___» _____ 2014 г.

Публикации, близкие по теме диссертационного исследования

1. Острые интоксикации психотропными препаратами: особенности клинического течения, экспериментальное моделирование и фармакологическая коррекция //Батищева Г.А. и [др.] - Лекарственные средства, 2011.- №2(3)-С Л 0-15
2. Гепатиты в клинической практике и их фармакологическая коррекция // Батищева Г.А. и [др.]]Системный анализ и управление в биомедицинских системах.- 2013, Т. 12. - № 2. - С. 537-547
3. Лекарственно - индуцированные поражения печени и вопросы их фармакологической коррекции // Батищева Г.А. и [др.] - Экспериментальная и клиническая фармакология, 2013, Т.76 . -№ 9 - С.38-43