

## **ОТЗЫВ**

*официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Журавлевой Марины Владимировны на диссертацию Смусевой Ольги Николаевны «Неблагоприятные побочные реакции лекарственных препаратов: система мониторинга и перспективы оптимизации фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний», представленную на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.*

### ***Актуальность темы диссертации***

Диссертация Смусевой Ольги Николаевны посвящена изучению оптимизации лечения сердечно-сосудистых заболеваний, частота которых возрастает во всем мире. Нарушения системы кровообращения представляют большую проблему именно в Российской Федерации, так как смертность от них в нашей стране опережает среднеевропейский показатель в 2 раза, а в сравнении с отдельными странами мира – в 3,5 раза. В современной медицине препараты, доказавшие свою эффективность в крупных клинических исследованиях и мета-анализах исследований, включаются в международные и российские рекомендации по лечению и диагностике сердечно-сосудистых заболеваний. В ряде исследований показано, что безопасное применение лекарственных препаратов при лечении сердечно-сосудистых заболеваний является особенно сложной задачей. В шведском исследовании 2012 года было показано, что в клинике внутренних болезней сердечно-сосудистые средства были наиболее частой причиной развития нежелательных лекарственных реакций и составили 36,3%. В тоже время данных по безопасности применения этих препаратов в российской клинической практике минимальны, а по некоторым лекарственным средствам их вообще нет.

В большинстве развитых стран мира работают службы по выявлению и регистрации нежелательных лекарственных реакций. По мнению большинства экспертов система мониторинга безопасности лекарственных препаратов в России слабо развита и в большинстве регионов вообще не работает. В связи с чем, внедрение метода спонтанных сообщений, как

наиболее доступного при проведении мониторинга безопасности лекарственных средств в регионах является актуальной задачей современной клинической фармакологии.

Неотъемлемым компонентом современной стратегии сердечно-сосудистой профилактики являются статины. В настоящее время сохраняется тенденция к росту продаж препаратов этой группы, в связи с этим актуальным является вопрос контроля безопасности статинов.

Несмотря на растущее число зарубежных исследований, посвященных проблеме статин-ассоциированной миопатии, в настоящее время в России распространенность этой нежелательной лекарственной реакции статинов оставалась неизвестной. Исследование SEARCH определило взаимосвязь между носительством аллельного варианта гена *SLCO1B1* и частотой развития статин-ассоциированного поражения мышечной ткани. В России появились отдельные исследования, по выявлению частоты встречаемости полиморфизмом гена *SLCO1B1* в нашей стране. Однако исследований, которые бы показали связь клинических проявлений статиновой миопатии и носительства полиморфизма этого гена нет.

Учитывая вышеизложенное, диссертационная работа Смусовой Ольги Николаевны на тему «Неблагоприятные побочные реакции лекарственных препаратов: система мониторинга и перспективы оптимизации фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний», посвященная изучению неблагоприятных побочных реакций сердечно-сосудистых средств, в том числе статинов, оптимизации мониторинга безопасности лекарственных препаратов и на основании полученных данных поиску путей повышения эффективности фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, представляется несомненно актуальной.

### ***Новизна проведенных исследований и полученных результатов.***

В научно-исследовательской работе Смусовой О.Н. впервые на основании результатов ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования на региональном уровне получены данные об эффективности мониторинга безопасности ЛС в стационарах, частоте выявления и регистрации НЛР в первичной медицинской документации у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. При этом автором было убедительно показано, что нежелательные лекарственные реакции у пациентов с

сердечно-сосудистыми заболеваниями достоверно чаще выявляются и регистрируются в специализированном кардиологическом стационаре, чем в кардиологических отделениях общесоматических стационаров - в 5% медицинских карт.

Автором впервые оценены компетентность врачей региона в вопросах мониторинга безопасности фармакотерапии, степень их активности в системе спонтанных сообщений, а также причины низкого уровня регистрации нежелательные лекарственные реакции. Была разработана методика проведения обучающих семинаров по вопросам мониторинга безопасности лекарственных средств для врачей и показана их эффективность в повышении частоты выявления и регистрации нежелательные лекарственные реакции.

В работе впервые изучена на региональном уровне эффективность мониторинга безопасности лекарственных препаратов, прежде всего сердечно-сосудистых средств методом спонтанных сообщений, оценены частота регистрации и структура нежелательных лекарственных реакций, определены серьезность и предсказуемость их, а также причинно-следственная связь «ЛП – НПР». Автором установлено, что наиболее частой причиной развития нежелательных лекарственных реакций были противомикробные препараты, противоопухолевые средства, препараты, применяемые для лечения заболеваний нервной системы, и сердечно-сосудистые препараты. Неблагоприятные побочные реакции типа «В», в основе которых лежит индивидуальная чувствительность пациента, в большинстве случаев были связаны с приемом противомикробных препаратов. Достоверно значимым было выявление неблагоприятных побочных реакций типа «А» в группе «Сердечно-сосудистые препараты и антитромбические средства».

Впервые выявлена частота нежелательные лекарственные реакции со стороны мышечной ткани, с высокой степенью достоверности связанная с приемом статинов, описана клиническая картина этой побочной реакции с помощью валидизированных опросников VPI, VFI у российских пациентов.

Впервые определена взаимосвязь между развитием мышечных симптомов и такими факторами, как длительность приема статинов, дозы статинов, носительство аллельного варианта SLCO1B1\*5 в клинической практике. Были установлены значимые предикторы статин-ассоциированного

поражения мышечной ткани: длительность гипополипидемической 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. Смусева О.Н. показала, что среди пациентов со статин-ассоциированным поражением мышечной ткани наблюдается высокая встречаемость носителей патологического С-аллеля - 58,1%. Причем носительство аллельного варианта SLCO1B1\*5 является достоверно значимым предиктором статин-ассоциированного поражения мышечной ткани у пациентов, принимающих статины более 12 месяцев вне зависимости от их дозы.

На основании полученных научных фактов, диссертантом впервые разработан оригинальный алгоритм прогнозирования статин-индуцированной миопатии на основании выявленных значимых предикторов статин-ассоциированного поражения мышечной ткани в условиях клинической практики.

### ***Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций***

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы данными анализа достаточного клинического материала, включающего результаты клинико-инструментального обследования. На первом этапе был выполнен анализ 522 медицинских карт пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, на втором этапе проведено анкетирование 140 практикующих врачей, на третьем этапе было проанализировано 877 спонтанных сообщений, а на четвертом этапе автором обследовано 258 пациентов. При проведении исследования были применены современные специальные медицинские методы (ретроспективный анализ первичной медицинской документации, метод спонтанных сообщений, активный мониторинг нежелательных лекарственных реакций, фармакогенетическое типирование и др.).

Все полученные диссертационные данные подвергнуты тщательной статистической обработке. Выводы основаны на результатах проведенных исследований и логично вытекают из материалов диссертации. Это позволяет

признать достоверность полученных результатов, сформулированных выводов и положений, выносимых на защиту. Полученные автором результаты позволили сформулировать практические рекомендации. Практические рекомендации обоснованы, информативны, имеют важное значение для практического здравоохранения. Автором предложен оригинальный алгоритм прогнозирования статин-индуцированной миопатии, который позволит своевременно диагностировать эту нежелательную лекарственную реакцию у пациентов, принимающих статины, с жалобами на боли в мышцах или при повышении у них общей креатинкиназы, с использованием определения аллельного варианта SLCO1B1\*5 в качестве предиктора статин-ассоциированного поражения мышечной ткани.

***Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению***

Диссертация оформлена в традиционном стиле, написана грамотным литературным языком, читается с большим интересом, демонстрирует способность автора к анализу полученных фактов. Текст представлен на 266 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, главы собственных наблюдений, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя и приложений.

Разделы работы выглядят сбалансировано по объему ее отдельных частей. В текст включены 29 таблиц, 38 рисунков. Список используемой литературы содержит достаточное количество источников (всего 354, из них 62 российских и 292 иностранных).

В первой главе, где автор демонстрирует хорошие знания современного состояния изучаемой проблемы, дается подробный анализ последних данных о частоте и структуре неблагоприятных побочных реакции лекарственных препаратов из различных фармакологических групп вообще и сердечно-сосудистых средств в частности. Рассматриваются особенности мониторинга безопасности лекарственных препаратов в мире и России, существующие методы мониторинга. Обсуждаются роль врачей в этой системе и выявляется необходимость поиска путей повышения эффективности работы докторов по выявлению и регистрации нежелательных лекарственных реакций. Дается подробный анализ особенностей современных представлений об

эффективности и безопасности статинов, в том числе глубоко рассматривается проблема статин-индуцированной миопатии.

Во второй главе дается подробное описание дизайна исследования, характеристика клинического материала, используемого в исследовании. Подробно представлены методы мониторинга безопасности лекарственных препаратов, методика анкетирования врачей и проведения образовательных мероприятий, лабораторные методы исследования, в том числе фармакогенетическое тестирование и методы статистического анализа.

В первой части главы результаты собственных исследований (глава 3) автор подробно описывает структуру нежелательных лекарственных реакций в кардиологических отделениях общесоматических стационаров и отделениях терапевтического профиля кардиологического центра. Сравнивает уровень потребления лекарственных препаратов в кардиологических отделениях общесоматических стационаров и терапевтических отделениях кардиологического центра с использованием методологии ВОЗ АТС/DDD.

Во второй части главы 3 представлены результаты анкетирования врачей по вопросам мониторинга безопасности лекарственных средств и данные по эффективности обучающих семинаров для врачей.

В третьей части главы 3 показаны результаты фармакоэпидемиологического исследования мониторинга безопасности лекарственных препаратов в регионе методом спонтанных сообщений. Автор подробно описывает частоту, структуру нежелательных лекарственных реакций, выявленных в Волгоградской области, тяжесть этих реакций и степень достоверности причинно-следственной связи «лекарственное средство - неблагоприятная побочная реакция».

В четвертой части главы 3 показаны результаты мониторинга безопасности статинов. Анализ данных Территориального фонда обязательного медицинского страхования Волгоградской области по частоте выявления статин-индуцированной миопатии в регионе. Анализа частоты исследования общей КК в регионе у пациентов, принимающих статины. Результаты проспективного мониторинга статин-ассоциированного поражения мышечной ткани, на основании которого автором разработан оригинальный алгоритм прогнозирования статин-индуцированной миопатии,

который позволит своевременно диагностировать эту нежелательную лекарственную реакцию у пациентов, принимающих статины

В обсуждении (глава 4) автор подробно сопоставляет полученные им результаты с известными данными современной литературы.

Разделы диссертации написаны логично, дают практически полный анализ проведенных исследований и каждый подраздел глав завершается обоснованным заключением.

Основные выводы диссертации соответствуют цели и поставленным задачам. Все задачи решены, выводы обоснованы, логически вытекают из представленного материала и дают основание для практических рекомендаций.

По теме диссертации опубликована 41 печатная работа, отражающая основные положения диссертации, 18 из которых - статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.

#### ***Значимость результатов, полученных в диссертации, для теории и практики***

Научная значимость результатов заключается в определении особенностей региональной системы мониторинга безопасности лекарственных препаратов, выявлении основных причин низкой его эффективности в амбулаторной и стационарной практике. Предложенная Смусевой О.Н. методика проведения обучающих семинаров для врачей по вопросам мониторинга безопасности лекарственных препаратов легко внедряема в практику здравоохранения.

Практическая значимость результатов диссертационной работы, также заключается в совершенствовании, оптимизации и персонификации мониторинга безопасности статинов с использованием определения аллельного варианта SLCO1B1\*5 в качестве предиктора статин-ассоциированного поражения мышечной ткани при наличии мышечных симптомов и повышении активности общей креатинкиназы менее 10 верхних границ нормальных значений. Предложенный автором алгоритм прогнозирования статин-индуцированной миопатии у пациентов, принимающих статины может быть внедрен в клиническую практику терапевтов и кардиологов.

Практическая значимость основных положений диссертации подтверждается возможностью их использования в практике амбулаторных и стационарных учреждений кардиологического и терапевтического профиля, а также в материалах лекций и практических занятий медицинских высших учебных заведений на кафедрах клинической фармакологии, кардиологии, терапии для дальнейших научных исследований в этой области.

### *Замечания по диссертационной работе*

В качестве замечаний работы следует отметить некоторые стилистические неточности в тексте диссертации. Однако, отмеченные недостатки не влияют на общую положительную оценку диссертации.

В процессе анализа работы возникли следующие вопросы:

1. Какова методологическая основа выбора фармакологической группы лекарственных препаратов - статины для проведения активного мониторинга безопасности?

2. Чем объясняется низкий процент диагностики статин-индуцированной миопатии в широкой клинической практике?

Данные вопросы не носят принципиального характера и не умаляют высокую научно-практическую значимость представленной диссертационной работы.

### *Заключение*

Диссертационная работа О.Н. Смусевой 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 исследовательской работой, в которой содержится новое решение актуальной проблемы для научной специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология – оптимизация мониторинга безопасности лекарственных препаратов, в том числе сердечно-сосудистых средств, выявление путей повышения качества фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний на основании комплексного анализа нежелательных лекарственных реакций.

По научной новизне, практической значимости, методическому уровню выполненного исследования диссертация Смусевой Ольги Николаевны

«Неблагоприятные побочные реакции лекарственных препаратов: система мониторинга и перспективы оптимизации фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний» соответствует 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, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук по специальности

14.03.06 - Фармакология, клиническая

фармакология, профессор

профессор кафедры клинической

фармакологии и пропедевтики

внутренних болезней ГБОУ ВПО

Первый Московский государственный

медицинский университет имени И.М. Сеченова

Министерства здравоохранения РФ

Журавлева Марина Владимировна

119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, дом 2, стр.4

E-mail: rektorat@mma.ru Телефон: (499) 248-05-53

#### Публикации, близкие к тематике диссертационного исследования.

1. Прогнозирование риска лекарственных взаимодействий при комбинированной фармакотерапии//Астапова О., Сюбаев Р., Журавлева М., Сычев Д., Енгальчева Г., Васильев А./ Врач. 2014. № 1. С. 31-34.
2. Актуальные вопросы повышения безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов: значение фармакогенетических исследований//Журавлева М.В., Обжерина А.Ю./ Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2011. № 2. С. 31-34.
3. Актуальные вопросы применения нестероидных противовоспалительных препаратов: акцент на безопасности нимесулидов//Журавлева М.В.// Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2012. № 2. С. 95-100.
4. Комплексная программа по безопасности комбинированной фармакотерапии //Сюбаев Р.Д., Гуськова Т.А., Журавлева М.В./ Биомедицина. 2010. Т. 1. № 3. С. 149-151.