

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук,  
доцента Умеровой Адели Равильевны  
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 избранной темы**

Ежегодно во всем мире от сердечно-сосудистых заболеваний умирают около 17 миллионов человек. Сердечно-сосудистые заболевания приводят к тяжелым социально-экономическим последствиям. Они являются наиболее частой причиной госпитализаций и потери трудоспособности населения РФ, при этом около 40% людей в России умирают в активном трудоспособном возрасте. Поэтому борьба с ними остается приоритетной задачей здравоохранения большинства стран мира. В ряде исследований показано, что сердечно-сосудистые средства являются наиболее частой причиной развития нежелательных лекарственных реакций. Учитывая распространенность нежелательных лекарственных реакций у пациентов, принимающих сердечно-сосудистые средства, мониторинг безопасности лекарственных препаратов этой фармакологической группы остается актуальной и социально значимой проблемой кардиологии и клинической фармакологии. В большинстве развитых стран мира широко проводятся исследования по выявлению и регистрации нежелательных лекарственных реакций, в то время как в России число таких исследований ограничено. Практикующие врачи - это основное звено мониторинга безопасности лекарственных препаратов, поэтому поиск и внедрение методов, способствующих более активной их работе по выявлению и регистрации

неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств является актуальной проблемой клинической фармакологии.

В последние годы особая роль в стратегии сердечно-сосудистой профилактики отводится статинам, которые являются неотъемлемым компонентом фармакотерапии большинства сердечно-сосудистых заболеваний по данным международных и российских рекомендаций. В связи с этим наиболее актуальным становится изучение безопасности применения препаратов этой фармакологической группы. В зарубежных исследованиях в последнее время особое внимание уделяется проблеме статин-ассоциированной миопатии. В то время как 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. Однако исследований, которые бы показали связь клинических проявлений статиновой миопатии и носительства полиморфизма этого гена, нет.

В связи с этим, проведение исследования Смусевой Ольги Николаевны, направленного на оптимизацию фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями путем повышения эффективности мониторинга безопасности лекарственных средств является очень актуальным, поскольку таких исследований ранее не проводилось.

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

Достоверность полученных результатов и сделанных на их основе выводов не вызывает сомнений, поскольку автором получен обширный клинический материал. 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. Методы исследования адекватны поставленным цели и задачам. Полученные диссертационные данные подвергнуты тщательной статистической обработке. Все научные положения, выводы и практические рекомендации, выдвинутые автором, обоснованы результатами проведенных исследований.

На основании полученных результатов автором сформулированы практические рекомендации, имеющее 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. Применение данного алгоритма в клинической практике оптимизирует диагностику статин-индуцированной миопатии у пациентов с жалобами на боли в мышцах и/или повышением общей КК.

### **Новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Смусева О.Н. в своей диссертационной работе впервые на основании результатов ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования получены данные об эффективности мониторинга безопасности ЛС в стационарах, частоте выявления и регистрации НЛР в первичной медицинской документации у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на региональном уровне. 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 эффективность мониторинга безопасности лекарственных препаратов в Волгоградской области, прежде всего сердечно-сосудистых средств методом спонтанных сообщений, оценены частота регистрации и структура нежелательных лекарственных реакций. Смусовой О.Н. установлено, что сердечно-сосудистые препараты занимают четвертое место по частоте выявления и регистрации нежелательных лекарственных реакций методом спонтанных сообщений. Достоверно значимым было выявление неблагоприятных побочных реакций типа «А» в группе «Сердечно-сосудистые препараты и антитромботические средства».

Диссертантом 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 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. Смусова О.Н. показала, что среди пациентов со статин-ассоциированным поражением мышечной ткани наблюдается высокая встречаемость носителей патологического С-аллеля - 58,1%.

С учетом выявленных в исследовании предикторов статин-ассоциированного поражения мышечной ткани диссертантом впервые разработан оригинальный алгоритм прогнозирования статин-индуцированной миопатии.

## Оценка содержания диссертации

Диссертация написана по традиционной схеме, общий объем ее составляет 266 страницы машинописного текста, иллюстрирована 38 рисунками и 29 таблицей, оформлена в соответствии с требованиями ВАК. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы собственных наблюдений, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, обширного списка литературы (62 отечественных и 298 зарубежных источников) и приложений.

Во введении автор доказывает актуальность выполненного исследования, ясно излагает его цель и задачи, научную новизну, научно-практическую ценность, формулирует положения, выносимые на защиту. В литературном обзоре продемонстрировано хорошее знание изучаемой темы. Освещается современное состояние проблемы фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, дается подробный анализ последних данных о частоте и структуре неблагоприятных побочных реакции лекарственных препаратов. Рассматриваются современные методы мониторинга безопасности лекарственных препаратов и использование их при проведении клинических исследований. Показана международная практика мониторинга нежелательных лекарственных реакций. Представлены результаты исследований по изучению эффективности работы субъектов обращения лекарственных средств в системе мониторинга безопасности лекарственных препаратов, в которых показано, что основным звеном в этой системе являются врачи. Дается подробный анализ крупных клинических исследований по эффективности и безопасности статинов. Детально рассматривается проблема статин-индуцированной миопатии: частота встречаемости, клинические проявления, существующие методы диагностики, в том числе фармакогенетическое тестирование.

В главе материалы и методы четко показан дизайн исследования, критерии включения и исключения на каждом этапе исследования. Подробно представлены методы мониторинга безопасности лекарственных препаратов: метод ретроспективного активного мониторинга неблагоприятных побочных реакций лекарственных препаратов на основании изучения первичной медицинской документации, метод спонтанных сообщений, метод проспективного активного мониторинга безопасности статинов, 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 частоту выявления и структуру неблагоприятных побочных реакций сердечно-сосудистых средств в кардиологических отделениях общесоматических стационаров и отделениях терапевтического профиля кардиологического центра. Определяет связь между уровнем потребления лекарственных препаратов и частотой возникновения нежелательных лекарственных реакций в кардиологических отделениях общесоматических стационаров и терапевтических отделениях кардиологического центра.

Во второй части главы 3 представлены результаты исследования знаний и навыков врачей региона по выявлению и регистрации неблагоприятных побочных реакций, а также выявлена положительная динамика этих показателей после посещения докторами семинаров по вопросам мониторинга безопасности лекарственных средств.

В третьей части главы 3 показаны результаты мониторинга безопасности лекарственных препаратов в регионе методом спонтанных сообщений. Автором проанализировано 877 карт-сообщений о неблагоприятных побочных реакциях, заполненных в Волгоградской области с 2010 по 2013 гг. На основании которых Смусева О.Н. подробно описывает

частоту, структуру нежелательных лекарственных реакций, тяжесть этих реакций и степень достоверности причинно-следственной связи «лекарственное средство - неблагоприятная побочная реакция».

В четвертой части главы 3 показаны результаты мониторинга безопасности статинов. Представлены данные Территориального фонда обязательного медицинского страхования Волгоградской области по частоте выявления статин-индуцированной миопатии в регионе. Проведен анализ частоты исследования общей креатинкиназы у пациентов, принимающих статины в стационарах города. Представлены результаты проспективного мониторинга статин-ассоциированного поражения мышечной ткани, с использованием валидизированных опросников, определения активности креатинкиназы и фармакогенетического тестирования носительства аллельного варианта SLCO1B1. На основании полученных данных Смуевой О.Н. разработан оригинальный алгоритм прогнозирования статин-индуцированной миопатии, который позволит своевременно диагностировать эту нежелательную лекарственную реакцию у пациентов, принимающих статины.

В главе 4 проводится обсуждение полученных результатов, сравнение их с данными крупных европейских и российских исследований. Полученные автором результаты не противоречат данным ранее проводимых исследований.

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.

Вопросы к соискателю, возникший в ходе прочтения диссертации, носят дискуссионный характер и в целом не влияют на общую положительную оценку работы и ее достоинства:

1. Какие препараты из группы статинов являлись наиболее частыми причинами развития нежелательных побочных реакций выявленных методом спонтанных сообщений?

2. Была ли Вами по данным карт-извещений определена взаимосвязь частоты зарегистрированных нежелательных побочных реакций и случаев неэффективности терапии с применением оригинального или дженерикового препаратов?

3. Отмечалась ли ассоциация между развитием статин-ассоциированного поражения мышечной ткани и выбором гиполипидемического препарата.

### ***Заключение***

Таким образом, диссертационная работа Ольги Николаевны Смусевой «Неблагоприятные побочные реакции лекарственных препаратов: система мониторинга и перспективы оптимизации фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний» является законченной научно-квалификационной исследовательской работой, в которой содержится новое решение актуальной проблемы для научной специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология – повышения эффективности фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний на основании изучения неблагоприятных побочных реакций сердечно-сосудистых средств, в том числе статинов, а также оптимизации мониторинга безопасности лекарственных препаратов. По научной новизне, практической значимости, методическому уровню

выполненного исследования диссертация Смусовой Ольги Николаевны «Неблагоприятные побочные реакции лекарственных препаратов: система мониторинга и перспективы оптимизации фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний» соответствует критериям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, которым должны отвечать диссертации на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор Смусова О.Н. заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент  
доктор медицинских наук по специальности  
14.01.04 - Внутренние болезни, доцент,  
заведующая кафедрой клинической  
фармакологии ГБОУ ВПО «Астраханская  
государственная медицинская академия»  
Министерства здравоохранения РФ

Умерова Аделя Равильевна

414000, г. Астрахань, Бакинская, 121  
Тел. 8(8512)52-41-43; факс: 8(8512)39-41-30;  
e-mail: agma@astranet.ru

#### Публикации, близкие к тематике диссертационного исследования

1. Умерова Аделя, Каштанова Ольга «Оптимизация аудита процессов хранения лекарственных средств». Издательство: LAP LAMBERT Academic Publishing ISBN: 9783659479120; 2013; 188 с.
2. Умерова Аделя, Кирилочев Олег «Мониторинг лекарственной терапии бронхиальной астмы у детей. Издательство: LAP LAMBERT Academic Publishing ISBN: 9783846520338; 2011; 168 с.
3. Клиническая фармакология лекарственных средств, влияющих на процессы тромбообразования. - учебное пособие / А. Р. Умерова, О. П. Островерхов; - Астрахань : Изд-во Астраханской гос. мед. акад. : Волга, 2012. - 268 с. 4. Атлас лекарственных растений Астраханской области А. Р. Умерова [и др.] Астрахань : ГОУ ВПО АГМА Росздрава : Новая артель, 2010