

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России

Д.б.н. Д.В. Ребриков



2016 г.

### ОТЗЫВ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию Хохлова Александра Александровича на тему: "Межлекарственное взаимодействие на уровне изофермента цитохрома Р-450 3А4: влияние на эффективность (гиполипидемическое действие и плеiotропные эффекты) и безопасность аторвастатина", представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

#### Актуальность темы исследования

Высокая актуальность темы бесспорна и обусловлена тем, что за последние годы были проведены исследования, доказывающие наличие межлекарственных взаимодействий на уровне изофермента цитохрома Р450 3А4, что может приводить к изменению плазменной концентрации и профилю безопасности лекарственных средств.

Доказательством этого служат множество клинических примеров совместного применения статинов с другими лекарственными препаратами, в результате чего были зафиксированы нежелательные лекарственные реакции, иногда даже опасные для жизни - рабдомиолиз: совместное применение

симвастатина с амлодипином, ципрофлоксацином, рокситромицином, аторвастатина и тикагрелолом, флувастатина и телмисартана. Одним из индукторов изофермента цитохрома P450 3A4, который может влиять на плазменную концентрацию аторвастатина, является амиодарон.

Развитие статин-индуцированных нежелательных лекарственных реакций, так же все чаще связывают с особенностями работы переносчиков органических анионов, кодируемых геном SLCO1B1 – транспортный полипептид, который участвует в регуляции поглощения статинов. У пациентов, в генотипе которых встречается С аллель, миопатия при применении статинов в высоких дозах может встречаться в 60% случаях.

#### **Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов**

Новизна диссертационного исследования, а также новизна и достоверность полученных результатов, основных выводов и рекомендаций не вызывает сомнений.

Автором по результатам проведенного исследования впервые выявлена связь потенциальных межлекарственных взаимодействий с участием статинов и факторов риска статин-индуцированной миопатии. Впервые определено отсутствие влияния амиодарона в средней суточной дозировке до 300 мг на развитие плеiotропных и гиполипидемических эффектов аторвастатина в средней суточной дозировке до 30 мг. Впервые доказано отсутствие ингибирующего эффекта амиодарона в средней суточной дозировке до 300 мг на активность изофермента цитохрома P450 3A4 при его совместном применении с аторвастатином. Впервые установлена взаимосвязь между носительством С аллели по аллельному варианту SLCO1B1\*5 и величиной противовоспалительного эффекта аторвастатина.

#### **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

В диссертационной работе А.А. Хохлова использованы современные высокоинформативные методы исследования. Высокая степень

достоверности полученных результатов обусловлена адекватным применением методов исследования, достаточным объемом экспериментальных исследований, а также детальным анализом полученных экспериментальных данных.

Результаты диссертационной работы документированы полноценным количеством рисунков и таблиц, что облегчает восприятие материала.

Выводы и практические рекомендации аргументированы, закономерно вытекают из представленного материала, отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным задачам.

Основные положения исследования доложены на Всероссийских и региональных конференциях и конгрессах.

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 4 статьи в журналах из перечня ВАК РФ, в которых достаточно полно отражено содержание диссертации.

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

#### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Результаты работы имеют важное значение для развития экспериментальной и клинической фармакологии. Основные научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Высокую практическую значимость для медицины с целью оптимизации фармакотерапии пациентов, принимающих аторвастатин, имеют результаты, полученные в ходе диссертационной работы. Оценена распространенность и структура потенциальных межлекарственных взаимодействий с участием статинов, определена их взаимосвязь с факторами риска статин-индуцированной миопатии. Доказано отсутствие клинической значимости межлекарственного взаимодействия аторвастатина и амиодарона на развитие гиполипидемических, плейотропных эффектов статина и безопасность его применения. Установлена взаимосвязь между



носителем С аллели в генотипе аллельного гена SLCO1B1\*5 и увеличением противовоспалительного эффекта аторвастатина.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов**

Полученные в диссертационной работе сведения о распространённости потенциальных межлекарственных взаимодействий и факторов риска статин-индуцированной миопатии, данные об отсутствии влияния амиодарона в средней суточной дозировке  $218,2 \pm 58,8$  мг и полиморфизма гена SLCO1B1\*5 на эффективность и безопасность применения аторвастатина в средней суточной дозировке  $20,5 \pm$  мг, могут служить основанием для оптимизации фармакотерапии пациентов, принимающих аторвастатин.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании целесообразно использовать в учебном процессе клинических кафедр клинической фармакологии и терапии, а также кафедры фармакологии.

#### **Заключение.**

Диссертационная работа Хохлова Александра Александровича «Межлекарственное взаимодействие на уровне изофермента цитохрома P-450 3A4: влияние на эффективность (гиполипидемическое действие и плейотропные эффекты) и безопасность аторвастатина», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, результаты которой имеют существенное значение для современной клинической фармакологии.

В исследовании Хохлова Александра Александровича решена важная современная задача – оптимизация фармакотерапии пациентов, принимающих аторвастатин, основанная на методах оценки потенциальных межлекарственных взаимодействий и результатах фармакогенетического анализа полиморфизма гена SLCO1B1\*5.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Хохлова Александра Александровича соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор диссертации заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсужден на заседании кафедры клинической фармакологии Лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 2 от «27» сентября 2016г.).

Заведующая кафедрой клинической фармакологии  
лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ  
Н.И. Пирогова Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАЕН

Леонова Марина Васильевна

«29» 09 2016г.



Федеральное государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1  
Тел.: (495) 434-14-22 e-mail: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru) [petersonsb@mail.ru](mailto:petersonsb@mail.ru)

### СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации Хохлова Александра Александровича на тему: "Межлекарственное взаимодействие на уровне изофермента цитохрома P-450 3A4: влияние на эффективность (гиполипидемическое действие и плейотропные эффекты) и безопасность atorvastatina" на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология

Полное наименование организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сокращенное наименование организации	ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Адрес организации	117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1
Контактный телефон (с кодом города)	+7 (495) 434-14-22
Адрес электронной почты	gsmu@gsmu.ru
Ведомственная подчиненность	Министерство здравоохранения Российской Федерации
Сведения о руководителе ведущей организации	Академик РАН, доктор биологических наук Сергей Анатольевич Лукьянов
Сведения о составителе отзыва из ведущей организации	И.о. заведующего кафедрой клинической фармакологии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, член-корреспондент РАЕН, профессор, доктор медицинских наук
Основные работы (за последние 5 лет)	1. Леонова, М.В. Фармакогенетика ингибиторов протонной помпы / М.В. Леонова // Медицинский Совет. – 2015. - №17. – С.96-103. 2. Леонова М.В. Фармакогенетика артериальной гипертензии: особенности



фармакогенетики торасемида / Фармакогенетика и Фармакогеномика. – 2016. – №1. – С.4-8.

3. Самойленко В.В. Применение статинов в периперационном периоде с позиции доказательной медицины / О.П. Шевченко, В.И. Буцнев // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. - №10(5). - С.548-553.

4. Новиков П.В. Молекулярно-биологические технологии в лабораторной педиатрии – от пренатального скрининга до персонализированной медицины / Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. - №9. - С.29-32.

5. Tsareva E. Y. Allelic combinations of immune-response genes associated with glatiramer acetate treatment response in Russian multiple sclerosis patients / O. G. Boyko, S. G. Shchur, D. Favogov // Pharmacogenomics. – 2012. - № 13(1). - С. 43-53.

