

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Кетовой Галины Григорьевны на диссертацию Хохлова Александра Александровича «Межлекарственное взаимодействие на уровне изофермента цитохрома P-450 3A4: влияние на эффективность (гиполипидемическое действие и плейотропные эффекты) и безопасность аторвастатина», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет Д 208.008.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Волгоградский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы диссертации

Статины зарекомендовали себя как эффективные лекарственные средства при лечении гиперхолестеринемии, рост потребления которых неуклонно растёт, что делает необходимым проводить тщательное изучение вопросов эффективного и безопасного применения данного класса лекарственных средств.

Публикации результатов международных клинических исследований доказывают высокую гиполипидемическую активность, и демонстрируют возможность развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР), которые могут проявляться при применении статинов.

У многих пациентов применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы не приводит к достижению необходимого результата фармакотерапии или приводит к развитию НЛР, иногда даже опасных для жизни.

Риск развития НЛР имеет ряд определяющих факторов: непосредственное действием статинов: недостаток внутриклеточного холестерина приводит к нестабильности клеточной мембраны, дефицит изопреноидов – к нарушению передачи внутриклеточных «сигналов», дефицит коэнзима Q10 – к нарушению дыхательной функции митохондрии; механизмы, приводящие к изменению фармакокинетики статинов (на уровне транспортера органических ионов 1B1 (OATP1B1) в печени и на уровне изофермента 3A4 цитохрома P450).

Доказательством наличия межлекарственных взаимодействий на уровне изоферментов цитохрома P-450 служат много клинических примеров совместного применения статинов с другими ЛС, в результате чего были зафиксированы НЛР: совместное применение симвастатина с амлодипином, ципрофлоксацином, рокситромицином, аторвастатина и тикагрелолола, флувастатина и телмисартана.

Одним из индукторов изофермента цитохрома P450 3A4, который может влиять на плазменную концентрацию аторвастатина, является амиодарон.

Развитие статин-индуцированных НЛР, все чаще связывают с особенностями работы переносчиков органических анионов, кодируемых геном SLCO1B1 и осуществляющих захват статинов гепатоцитами. У пациентов - носителей □ (как гетерозиготных, так и гомозиготных) аллельного варианта SLCO1B1*5 миопатия при применении статинов в высоких дозах встречается в 60% случаях.

Таким образом, изучение влияния совместного применения амиодарона, а также роль полиморфизма гена SLCO1B1*5 на гиполипидемические, плейторопные эффекты аторвастатина и развитие миопатии при его применении, является актуальным.

Научная новизна полученных результатов

В диссертационной работе А.А. Хохлов впервые по результатам проведённого ретроспективного клинического исследования выявил связь потенциальных межлекарственных взаимодействий с участием статинов и факторов риска статин-индуцированной миопатии. Показал высокую распространённость факторов риска статин-индуцированной миопатии у пациентов, принимающих статины, отразил структуру потенциальных межлекарственных взаимодействий у таких пациентов.

В результате проведённого одномоментного клинического исследования впервые определено отсутствие ингибирующего эффекта амиодарона в средней суточной дозировке до 300 мг на активность изофермента цитохрома P450 3A4 при его совместном применении с аторвастатином, при помощи проведения

фармакокинетического тестирования по определению кортизола и 6- β -гидрокортизола у пациентов в утренней моче. Так же при проведении данного исследования диссертанту удалось впервые доказать отсутствие влияния амиодарона в средней суточной дозировке до 300 мг на развитие плеiotропных и гиполлипидемических эффектов аторвастатина в средней суточной дозировке до 30 мг.

Проведённое соискателем фармакогенетическое исследование впервые установило взаимосвязь между носительством С аллели по аллельному варианту SLCO1B1*5 и величиной противовоспалительного эффекта аторвастатина.

Научно-практическая значимость исследования

Заключается в том, что 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 гиполлипидемических, плеiotропных эффектов статина и безопасность его применения. Установлена взаимосвязь между носительством С аллели в генотипе аллельного гена SLCO1B1*5 и увеличением противовоспалительного эффекта аторвастатина.

Практическая значимость основных положений проведенной научно-исследовательской работы определяется возможностью их применения амбулаторными и стационарными врачами терапевтами и кардиологами, а также на лекционных курсах и семинарских занятиях в высших медицинских учебных заведениях на кафедрах клинической фармакологии и терапии.

Достоверность и обоснованность основных положений и выводов диссертационной работы

Диссертационная работа проведена на достаточном количестве пациентов. Достоверность выводов не вызывает сомнения, так как представленные материалы обработаны с применением современных статистических методик с

использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel, STATISTICA 8.0. В работе использовались следующие показатели: U-критерий Манна-Уитни, критерий Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетеса, ранговый коэффициент корреляции Спирмена, F-критерий Фишера, t-критерий Стьюдента. Поставленные задачи решены полностью. Научные положения, выводы и рекомендации диссертации логично вытекают из проведенных исследований, что позволяет считать их обоснованными

Общая оценка содержания и оформления диссертации

Диссертационная работа полностью отвечает требованиям соответствия паспорту специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

Материалы диссертации изложены на 169 страницах машинописного текста и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, характеристику клинических наблюдений и методов исследования, 3 главы с изложением результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий 26 отечественных и 219 зарубежных научных работ; иллюстрирована 41 таблицами и 20 рисунками.

Во введении автор обстоятельно аргументирует актуальность, новизну и научно-практическую значимость исследования, представляет положения, выносимые на защиту; чётко формулирует цель и задачи диссертационной работы.

В первой главе автор обосновывает значимость изучаемой проблемы, приводит актуальные данные, описывающие особенности фармакологии статинов. Диссертант подробно описывает вопросы безопасности применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, останавливает своё внимание на возможных механизмах, нарушающих профиль безопасности применения данного класса ЛС. Рассматриваются вопросы изучения влияния полиморфизма гена SLCO1B1 на фармакоответ на терапию статинами.

Во второй главе отражается дизайн проведённого, возрастно-половая и клиническая характеристика пациентов, включённых в исследование. Подробно

описываются методики, которые применялись в диссертационной работе, и методы статистического анализа.

В третьей главе автор представил результаты ретроспективной части исследования по изучению структуры назначения статинов. Проанализирована частота встречаемости факторов риска статин-индуцированной миопатии. Проведена оценка структуры потенциально значимых межлекарственных взаимодействий с участием статинов и без них.

В четвертой главе диссертант описывает результаты одномоментного клинического исследования по изучению значения межлекарственного взаимодействия на уровне цитохрома P450 3A4. Рассматривается влияние амиодарона на активность изофермента цитохрома P-450 3A4 и на эффективность и безопасность применения аторвастатина.

Пятая глава содержит результаты фармакогенетического анализа распространенности генотипов аллельного гена SLCO1B1*5. Описано влияние различных вариантов генотипа на эффективность и безопасность аторвастатина.

Далее представлено обобщение и обсуждение результатов работы. Соискателем проводятся аналогии с данными литературы, формулируются окончательные суждения и выводы.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с предъявляемыми требованиями и отображает основные положения диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

При ознакомлении с диссертационной работой возник ряд вопросов, которые носят дискуссионный характер и в целом не влияют на общую положительную оценку работы и ее достоинства:

1. Выявленные потенциально опасные межлекарственные взаимодействия, были описаны в инструкциях по медицинскому применению?
2. Что можно рекомендовать практическим врачам при назначении статинов для уменьшения возникновения НЛР?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Хохлова Александра Александровича «Межлекарственное взаимодействие на уровне изофермента цитохрома P-450 3A4: влияние на эффективность (гиполипидемическое действие и плеiotропные эффекты) и безопасность аторвастатина» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, соответствует паспорту специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология. Данная работа открывает новые пути в решении актуальной научной задачи, связанной с оптимизацией терапии пациентов, принимающих статины.

По актуальности темы, методическому подходу к решению поставленных задач, новизне полученных результатов и их научно-практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013г.), предъявляемым для кандидатских диссертаций, а ее автор, Хохлов Александр Александрович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата 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 поликлинической терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кетова

Галина Григорьевна

454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64,
E-mail: kanc@chelsma.ru
Телефон: +7 (351) 232-73-71

Подпись д.м.н., профессора Г.Г. Кетовой
«ЗАВЕРЯЮ»

Начальник управления кадров и спецчасти
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Министерства
здравоохранения РФ



Казакова

Татьяна Владимировна

« 10 » _____ 2016 г.

Публикации, близкие к тематике диссертационного исследования

1. Цветов, В. М. Первый опыт информатизации фармакогенетического тестирования для прогнозирования дозирования варфарина / Д.А. Сычёв, И.В. Игнатъев, И.М. Антонов, **Г.Г. Кетова** // Биомедицина. – 2011. – Т.1. - №4. - С.140-144.
2. Барышева В.О. Персонализированная медицина: реализация фармакогенетики в практике / **Г.Г. Кетова** // Непрерывное медицинское образование и наука. — 2016. – Т.11. - №1. — С. 4-7.
3. Барышева В.О. Анализ распространённости генотипов по данным фармакогенетического тестирования / **Г.Г. Кетова** // Современные проблемы науки и образования. – 2016. - №4. – С.58