

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Журавлёвой Марины Владимировны 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", представленную к защите 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

Диссертация Хохлова Александра Александровича посвящена изучению потенциального межлекарственного взаимодействия аторвастатина с амиодароном. В настоящее время статины являются самым распространённым классом лекарственных средств (ЛС), которые применяются для лечения гиперхолестеринемии. Потребления которых в повседневной врачебной практике постоянно увеличивается.

За последние несколько лет проведены исследования, показывающие наличие межлекарственных взаимодействий на различных уровнях, в том числе и на уровне изофермента цитохрома P450 3A4, что может послужить причиной изменения профиля эффективности и безопасности лекарственных средств.

Статины, на данный момент, являются самым эффективным и самым распространённым классом лекарственных препаратов для лечения гиперхолестеринемии.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы являются безопасным классом ЛС, однако терапия статинами ассоциирована с увеличением риска любого типа поражения мышечной ткани на 19% ( $p < 0,001$ ), риска дислокаций, растяжений, вывихов на 13% ( $p = 0,001$ ), риска развития мышечной боли на 9% ( $p = 0,02$ ).

Доказательством этого служит большое количество клинических примеров совместного применения статинов с другими ЛС, выявленных в различных

странах мира и описанных в литературных источниках: совместное применение симвастатина с амлодипином, ципрофлоксацином, рокситромицином, аторвастатина и тикагрелола, флувастатина и телмисартана.

Развитие статин-индуцированных нежелательных лекарственных реакций, связывают с особенностями работы переносчиков органических анионов, кодируемых геном SLCO1B1. У пациентов, в генотипе которых встречается С аллель, миопатия при применении статинов в высоких дозах может встречаться в 60% случаях.

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

В научно-исследовательской работе Хохлова А.А. впервые по результатам проведенного ретроспективного клинического исследования выявлена связь потенциальных межлекарственных взаимодействий с участием статинов и факторов риска (ФР) статин-индуцированной миопатии. Автором показано, что лишь у 30,2% пациентов, которым был назначен один из представителей класса ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, отсутствуют ФР миопатии. Было выявлено 14 вариантов различных потенциальных межлекарственных взаимодействий с участием статинов различной степени значимости.

В результате проведенного проспективного исследования автором доказано отсутствие влияния амиодарона в средней суточной дозировке до 300 мг на развитие плеiotропных и гиполипидемических эффектов аторвастатина в средней суточной дозировке до 30 мг.

В ходе диссертационной работы на основании сведений, полученных при проведении фармакокинетического анализа по определению концентрации кортизола и его метаболита (6-β-гидроксикортизол) у пациентов в утренней моче, было показано отсутствие ингибирующего эффекта амиодарона в средней суточной дозировке до 300 мг на активность изофермента цитохрома P450 3A4 при его совместном применении с аторвастатином.

При проведении фармакогенетического исследования впервые диссертантом установлена взаимосвязь между носительством С аллели по аллельному варианту SLCO1B1\*5 и величиной противовоспалительного эффекта аторвастатина.

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

Диссертационная работа Хохлова А.А. выполнена в объеме, отвечающим поставленным задачам. Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы данными, полученными в ходе проведения диссертационной работы, включающей результаты клинико-инструментального обследования. В работе использовался комплекс наиболее адекватных и соответствующих современным требованиям методов исследования. Результаты работы подвергнуты статистическому анализу, который свидетельствует об их достоверности. Полнота и глубина анализа собственного материала в достаточной мере обосновывают выводы, вытекающие из полученных автором диссертации результатов.

Полученные автором результаты позволили сформулировать информативные и важные для практического здравоохранения практические рекомендации.

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

Диссертация написана по традиционной схеме, изложена на 169 страницах компьютерного текста и оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011 "Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления".

Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, трех глав собственных результатов, их обсуждений, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя и приложений.

Разделы работы сбалансированы по объему ее отдельных частей. В текст включены 41 таблица и 20 рисунков. Список используемой литературы содержит достаточное количество источников (всего 245, из них российских - 26 и иностранных - 219).

В первой главе автор отражает высокую значимость изучаемой проблемы, приводит последние данные, описывающие особенности фармакокинетики, фармакодинамики статинов. Диссертант подробно рассматривает вопросы безопасности применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, описывает возможные механизмы, приводящие к нарушению профиля безопасности статинов. Кроме того, автор приводит данные по результатам крупных клинических исследований и мета-анализам, посвященным безопасности и эффективности применения данного класса гипохолестеринемических препаратов. Автор обсуждает возможность увеличения безопасности применения статинов, используя варианты прогнозирования потенциальных межлекарственных взаимодействий и проведения фармакогенетического анализа.

Во второй главе приводится дизайн этапов исследования, характеристика клинического материала, используемого в исследовании. Подробно представлены методы клинико-инструментальной оценки, примененные в диссертационной работе, и методы статистического анализа.

В третьей главе представлены результаты изучения структуры назначения статинов, частота назначения других лекарственных средств. Проанализирована частота встречаемости факторов риска статин-индуцированной миопатии. Оценена структура потенциально значимых межлекарственных взаимодействий с участием статинов и без них.

В четвертой главе автор приводит результаты одномоментного клинического исследования по изучению значения межлекарственного взаимодействия на уровне цитохрома P450 3A4.

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

В обсуждении результатов исследования автором детально проанализированы полученные результаты, проведено сопоставление собственных данных с материалами литературных источников.

Разделы диссертации написаны логично, каждый подраздел глав завершается обоснованным заключением. Все поставленные автором задачи решены, полученные результаты явились основанием для положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций. Выводы диссертации соответствуют цели и поставленным задачам.

Работа достаточно полна отражена в публикациях по теме диссертации, в том числе в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ, а также неоднократно была представлена на научно-практических конференциях. По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, 4 из которых - статьи в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ. Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.

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

Научная значимость проведенного диссертационного исследования заключается в получении данных о распространённости потенциальных межлекарственных взаимодействий и факторов риска статин-индуцированной миопатии. Полученные в ходе исследования выводы 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.

Значимость результатов диссертационной работы для практического здравоохранения характеризуется возможностью оптимизации фармакотерапии аторвастатином при прогнозировании возможных межлекарственных взаимодействий и анализе результатов фармакогенетического исследования.

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.

### **Замечания по диссертационной работе**

При прочтении работы принципиальных замечаний не возникло.

Вопросы к соискателю, возникшие при знакомстве с диссертацией, носят дискуссионный характер и в целом не влияют на общую положительную оценку работы и ее достоинства:

1. Почему при составлении плана исследования в качестве препарата, с которым оценивалось потенциальное межлекарственное взаимодействие аторвастатина, был выбран именно амиодарон? Ведь как известно, сильными ингибиторами изофермента цитохрома P450 3A4, например, являются верапамил, нефидипин и дилтиазем.
2. Какой метод диагностики статин-индуцированной миопатии, по результатам Вашей работы, Вы считаете наиболее эффективным для применения в повседневной клинической практике?

### **Заключение**

Диссертационная работа Хохлова А.А на тему "Межлекарственное взаимодействие на уровне изофермента цитохрома P-450 3A4: влияние на эффективность (гиполипидемическое действие и плеiotропные эффекты) и безопасность аторвастатина", представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершённым научно-квалификационным исследованием, в результате которого автором решена актуальная задача для научной специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология - оптимизация фармакотерапии пациентов, принимающих аторвастатин путём прогнозирования потенциальных межлекарственных взаимодействий и оценки результатов фармакогенетического анализа.

Диссертация Хохлова Александра Александровича "Межлекарственное взаимодействие на уровне изофермента цитохрома P-450 3A4: влияние на

эффективность (гиполипидемическое действие и плейотропные эффекты) и безопасность аторвастатина" по актуальности темы, научной новизне, практической значимости и методическому уровню выполненного исследования соответствует всем требованиям п. 9 "Положения о присуждении ученых степеней", утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 N 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор 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 кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ

Журавлёва Марина Владимировна

119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, дом 2, стр.4  
E-mail: rektorat@mma.ru  
Телефон: 8 (499) 248-05-53

Подпись д.м.н., профессора М.В. Журавлёвой  
«ЗАВЕРЯЮ»

Учёный секретарь Учёного совета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ, доктор медицинских наук, профессор



Воскресенская Ольга Николаевна

«    » \_\_\_\_\_ 2016 г.

#### Публикации, близкие к тематике диссертационного исследования

1. **Журавлёва, М.В.** Возможности применения розувастатина в повышении эффективности фармакотерапии атеросклероза / М.Л. Максимов // CardioСоматика. – 2011 - №3. - С.40-45.
2. **Журавлева М.В.** Актуальные вопросы повышения безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов: значение фармакогенетических исследований / **М.В. Журавлева**, А.Ю. Обжерина // Ведомости НЦЭСМП. — 2011. №2. — С. 31-34.
3. Бердникова Н.Г. Возможности персонализированной фармакотерапии бронхиальной астмы / **М.В. Журавлева**, С.Л. Пушкина, Н.Б. Лазарева // Клиническая фармакология и терапия. – 2014. – Т.23. - №5. – С.27-33.
4. Кукес, В.Г. Эффективность и безопасность применения лекарственных средств: значение службы клинической фармакологии / В.Г. Кукес, **М.В. Журавлева**, Д.А. Сычев // Доктор.Ру. - 2014. - N 53. - С. 23 - 30.
5. **Журавлева, М.В.** Значение службы клинической фармакологии в повышении эффективности и безопасности применения лекарственных средств / **М.В. Журавлева** // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2015. - N 1. - С. 26 - 29.