

## ОТЗЫВ

об автореферате диссертационной работы 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 по специальности: 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

В настоящее время проведено большое количество исследований, доказывающих наличие межлекарственных взаимодействий на уровне изофермента цитохрома P450 3A4, которые могут приводить к нарушению эффективности и безопасности применения лекарственных средств.

Статины зарекомендовали себя как эффективные лекарственные средства, что отражено во многих рандомизированных международных клинических исследованиях (MIRACL, WOSCOPS, CARE, LIPID, REVERSAL, ASTEROID, 4S и др.), где доказана их высокая эффективность.

Однако, у многих пациентов, даже с высоким комплаенсом, не удается достичь необходимого результата лечения, которое иногда приводит к развитию нежелательных реакций.

Риск развития нежелательных реакций имеет две причины: непосредственное действие статинов; механизмы, приводящие к изменению фармакокинетики статинов (на уровне транспортера органических ионов 1B1 (OATP1B1) в печени, на уровне изофермента 3A4 цитохрома P450).

Доказательством этого служат многочисленные клинические примеры совместного применения статинов с другими ЛС, в результате чего были зафиксированы нежелательные реакции, иногда даже серьезные, в том числе опасные для жизни - рабдомиолиз: совместное применение симвастатина с амлодипином, ципрофлоксацином, рокситромицином, аторвастатина и тикагрелола, флувастатина и телмисартана.

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

Диссертационная работа проведена на высоком методическом уровне, достаточном количестве клинического материала с применением современных методик. Весь ход работы был разделён на два этапа: 1. Ретроспективное клиническое исследование, в

которое было включено 202 пациента (165 пациентов стационара, 37 амбулаторных пациентов).

Работа проводилась в течение 12 месячного периода – с марта 2012 года по март 2013 года. В исследование были включены пациенты, которым был назначен один из представителей статинов;

2. Одномоментное клиническое исследование с участием 62 пациентов, принимающих аторвастатин. Так же в исследование были включены здоровые добровольцы (89 человек) для формирования группы контроля фармакогенетического исследования.

В своей работе диссертант впервые по результатам проведённого ретроспективного клинического исследования выявил связь потенциальных межлекарственных взаимодействий с участием статинов и факторов риска статин-индуцированной миопатии.

Впервые определил 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 доказал отсутствие ингибирующего эффекта амиодарона в средней суточной дозировке до 300 мг на активность изофермента цитохрома P450 3A4 при его совместном применении с аторвастатином.

Впервые установил взаимосвязь между носительством С аллели по аллельному варианту SLCO1B1\*5 и величиной противовоспалительного эффекта аторвастатина.

Практическая значимость проведённой работы не вызывает сомнений. Выявлена 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, плеiotропных эффектов статина и безопасность его применения. Установлена взаимосвязь между носительством С аллели в генотипе аллельного гена SLCO1B1\*5 и увеличением противовоспалительного эффекта аторвастатина.

#### **Заключение**

В представленном автореферате отражены основные положения диссертации Хохлова А.А., которая является завершённым научным трудом, где решена актуальная для клинической фармакологии научная задача – определена роль межлекарственного взаимодействия аторвастатина в средней суточной дозировке до 30 мг с амиодароном в средней суточной дозировке до 300 мг на уровне изофермента цитохрома P-450 3A4.

Диссертационная работа Хохлова А.А. полностью отвечает критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.13 г., а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Федеральное государственное бюджетное  
учреждение «Научный центр экспертизы средств  
медицинского применения» Минздрава России,  
заместитель генерального директора по научной работе,  
доктор медицинских наук, доцент



Романов Б.К.

Адрес: 127051, Россия, г. Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2  
Телефон: 8 (495) 214-62-13  
E-mail: Romanov@expmed.ru

«03» 09 2016 г.

Подпись д.м.н., доцента Романова Б.К.

«ЗАВЕРЯЮ»:

Ученый секретарь

Федерального государственного бюджетного учреждения

«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор



Яворский А.Н.

«3» октября 2016 г.

М.П.