

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.

За последние годы были проведены исследования, доказывающие наличие межлекарственных взаимодействий на уровне изофермента цитохрома P450 3A4, что может приводить к изменению плазменной концентрации и профилю безопасности лекарственных средств (ЛС).

Доказательством этого служат много клинических примеров совместного применения статинов с другими ЛС, 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 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, плейотропные эффекты аторвастатина и развитие миопатии при его применении, является актуальным.

В своей работе диссертант впервые по результатам проведенного ретроспективного клинического исследования выявил связь потенциальных межлекар-

ственных 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 проведенной 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.

Диссертация Хохлова Александра Александровича 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 учёной степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной, завершённой научно - исследовательской работой и соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям в п. 8 «Положения ВАК РФ», а автор заслуживает искомой им учёной степени.

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 образовательное учреждение высшего образования

"Первый Санкт-Петербургский государственный

медицинский университет им. академика И.П. Павлова»,

Кафедра клинической фармакологии и доказательной медицины,

заведующий кафедрой,

доктор медицинских наук, доцент



Колбин А.С.

Адрес: 190000 Россия, г.

Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

Телефон: +7 (921) 759-04-49

E-mail: alex.kolbin@mail.com

Подпись руки заверяю: Колбин А.С.
Вед. документовед: Сидя А.Б. Сидя

«28» 09. 2016.

Подпись д.м.н., профессора Колбина А.С.

«ЗАВЕРЯЮ»