

ОТЗЫВ

заведующего кафедрой клинической фармакологии с курсом ИПДО ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, члена-корреспондента РАН, профессора, доктора медицинских наук (14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология) Хохлова Александра Леонидовича на автореферат диссертации Бурашниковой Ирины Сергеевны «Клинико-фармакологические подходы к оптимизации применения антипсихотиков в психиатрическом стационаре (фармакоэкономика, фармакоэпидемиология, мониторинг побочных реакций, фармакогенетика)», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Изученная в диссертации Бурашниковой Ирины Сергеевны проблема оптимизации применения антипсихотиков в психиатрическом стационаре с помощью фармакоэкономических, фармакоэпидемиологических, фармакогенетических методов и мониторинга побочных реакций является крайне актуальной. Высокая распространенность и социальная значимость шизофрении, высокие расходы на ее лечение, серьезные побочные эффекты антипсихотиков и их негативное влияние на комплаентность пациентов обуславливают необходимость поиска способов повышения безопасности и эффективности лечения, а также снижения затрат. Характерными для антипсихотических препаратов, используемых для лечения шизофрении, являются экстрапирамидные побочные эффекты, которые тяжело переносятся пациентами и существенно снижают качество жизни, способствуя отказам от лечения. Считается, что более современные атипичные антипсихотики реже вызывают данные осложнения, в то же время, они являются более дорогостоящими и чаще вызывают соматические эндокринные нарушения и метаболические расстройства. Таким образом, исследования, направленные на повышение безопасности антипсихотической терапии и снижение ее стоимости являются актуальными для современной науки и практики.

В диссертационной работе оценены динамика расходов и потребления типичных и атипичных антипсихотиков за 5 лет наблюдения в психиатрическом стационаре, выполнен анализ структуры нежелательных побочных реакций при применении антипсихотиков по данным Федеральной базы побочных реакций «Фармаконадзор» за период 2009-2016 гг. в сравнительном аспекте для типичных и атипичных антипсихотиков, проанализированы межлекарственные взаимодействия антипсихотиков с помощью электронного сервиса «Drug Interaction Checker», проведен анализ историй болезни по методологии Глобальных триггеров, а также выполнено исследование ассоциации носительства полиморфизма rs3892097 гена *CYP2D6* (аллеля *CYP2D6*4*) и развития экстрапирамидных побочных эффектов при монотерапии галоперидолом у пациентов, страдающих шизофренией.

Автором впервые в России проведен анализ побочных реакций при применении типичных и атипичных антипсихотиков в условиях реальной клинической практики, на уровне Российской Федерации. Впервые с помощью АТС/DDD методологии ВОЗ была оценена взаимосвязь между динамикой потребления типичных и атипичных антипсихотиков и препаратов-корректоров экстрапирамидных побочных реакций как индикатора данных осложнений. Впервые в отечественной психиатрической практике апробирован метод активного мониторинга побочных реакций — метод Глобальных триггеров, и оценены его чувствительность, специфичность, прогностическая значимость положительного и отрицательного результатов.

В работе показано, что несмотря на увеличение использования атипичных антипсихотиков и существенных затрат на их закупку, не наблюдается снижение потребления препаратов-корректоров экстрапирамидных побочных эффектов, что свидетельствует о сохранении высокой частоты данных осложнений и необходимости их профилактики.

Установлено, что в психиатрическом стационаре преобладает потребление типичных антипсихотиков, с максимумом потребления для галоперидола. Выявлены экономические преимущества препаратов галоперидола в связи с наименьшей стоимостью 1 DDD. В то же время, по данным спонтанных сообщений установлено, что наибольшее количество экстрапирамидных побочных эффектов также зарегистрировано для галоперидола, что обосновывает необходимость оптимизации его назначения.

Выявлена высокая частота политерапии антипсихотиками, назначения потенциально опасных и клинически значимых лекарственных комбинаций в случаях развития экстрапирамидных расстройств.

Была изучена ассоциация носительства полиморфизма rs3892097 гена *CYP2D6* (аллеля *CYP2D6*4*) и развития экстрапирамидных побочных эффектов при терапии галоперидолом среди пациентов, страдающих шизофренией и показана более высокая частота генотипа *1846GA* (51,9% vs 14,8%, $p=0,0084$) и аллеля *1846A* (29,6% vs 11,1%, $p=0,03$) в группе пациентов с экстрапирамидными расстройствами. Таким образом, результаты генотипирования пациентов на носительство аллеля *CYP2D6*4* могут быть использованы для индивидуализации дозирования галоперидола с целью снижения частоты развития экстрапирамидных расстройств.

Исследование проведено на достаточном объеме исходных данных и клинического материала. В фармакоэпидемиологической части исследования было проанализировано 2114 спонтанных сообщений о побочных реакциях при применении антипсихотиков, 300 историй болезни пациентов, расходы и потребление антипсихотиков в психиатрическом стационаре за 5 лет наблюдения. В клинической части исследования приняли участие 54 пациента с диагнозом «Шизофрения» — по 27 пациентов с экстрапирамидными расстройствами и без них.

Автором был проведен подробный анализ литературы для сопоставления полученных результатов с российским и зарубежным опытом. Использованные методы сбора первичной информации и статистической обработки материала соответствуют целям и задачам диссертационного исследования. Выводы и практические рекомендации обоснованы, логично вытекают из содержания диссертации, отражают поставленные задачи и имеют научно-практическую значимость. Таким образом, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в работе, не вызывает сомнений.

Полученные в работе результаты имеют большое теоретическое и практическое значение. Они могут быть использованы при разработке образовательных программ для студентов медицинских факультетов, интернов, ординаторов и врачей различных специальностей. Практическая значимость диссертационного исследования заключается в возможности использования предложенных методов оптимизации применения антипсихотиков в клинической практике для снижения частоты лекарственных осложнений, повышения приверженности к лечению, снижению затрат при лечении шизофрении.

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией

при Министерстве образования и науки Российской Федерации, и 1 статья в зарубежном рецензируемом журнале.

Автореферат диссертации соответствует ее содержанию, отражает все положения исследования, изложен на 25 страницах машинописного текста, выполнен в соответствии с установленными требованиями. содержит 7 таблиц и 5 рисунков.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе и содержанию автореферата нет.

Таким образом, диссертация Бурашниковой Ирины Сергеевны «Клинико-фармакологические подходы к оптимизации применения антипсихотиков в психиатрическом стационаре (фармакоэкономика, фармакоэпидемиология, мониторинг побочных реакций, фармакогенетика)» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной для клинической фармакологии научной задачи в виде использования подходов, повышающих безопасность и снижающих стоимость антипсихотической терапии. Данная работа полностью соответствует всем требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 30.07.2014 г. N 723; от 21.04.2016 г. N 335; от 02.08.2016 г. N 748; от 29.05.2017 г. N 650; от 28.08.2017 г. N 1024), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Бурашникова И.С., заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Заведующий кафедрой клинической
фармакологии
ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России
член-корреспондент РАН,
д.м.н., профессор

150000, Ярославская область, г.Ярославль,
ул. Революционная, д.5,
Телефон: +7 (4852) 30-56-41
Электронная почта: rector@yuma.ac.ru

«05» сентября 2018 г.


А.Л.Хохлов

Подпись Кочетов
заверяю. Уч. секр. Кочетов

