

КАЗАНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
- филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
дополнительного профессионального образования
**«РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»**

Министерства здравоохранения Российской Федерации
(КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)

улица Муштари, д.11, г. Казань , 420012.
Тел. 8(843)267-61-51, 8(843)267-61-52 E-mail: ksma.rf@tatar.ru
ОГРН 1027739445876, ОКПО 05844889, ИНН/КПП 7703122485/165543001

_____ № _____
На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»
Заместитель директора
по научной работе КГМА –
филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России, к.м.н.


М.А. Нюхнин
2018 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Казанской государственной медицинской академии – филиала
федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)**

Диссертация Бурашниковой Ирины Сергеевны на тему «Клинико-фармакологические подходы к оптимизации применения антипсихотиков в психиатрическом стационаре (фармакоэкономика, фармакоэпидемиология, мониторинг побочных реакций, фармакогенетика)» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология выполнена на кафедре клинической фармакологии и фармакотерапии Казанской государственной медицинской академии – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Бурашникова Ирина Сергеевна с 2011 года и по настоящее время является ассистентом кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

В 2004 г. закончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

С 2006 по 2010 г. обучалась в заочной аспирантуре на кафедре клинической фармакологии и фармакотерапии КГМА.

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов № 1291 выдано 02.03.2011 г. государственным образовательным учреждением дополнительного профессионального образования «Казанская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный руководитель: Сычев Дмитрий Алексеевич - доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы

Диссертационная работа Бурашниковой И.С. является законченной научно-квалификационной работой, в которой исследовались фармакоэпидемиологические, фармакоэкономические аспекты применения антипсихотиков, а также факторы риска развития нежелательных побочных реакций антипсихотиков, включая генетические особенности пациентов.

Актуальность исследования обусловлена широкой распространностью и высокой социальной значимостью психических заболеваний, в частности, шизофрении. Шизофрения является наиболее затратным для общества из всех психических расстройств в связи с высокой стоимостью лечения, частыми госпитализациями, инвалидизацией, преждевременной смертностью и другими социальными последствиями. Развитие нежелательных побочных реакций антипсихотиков приводит к снижению качества жизни пациентов, способствует отказу от приема антипсихотиков, обострению заболевания, госпитализации, суицидам, увеличению затрат. Широко распространенные и одними из наиболее значимых для пациентов побочных эффектов являются экстрапирамидные расстройства. Несмотря на внедрение более дорогостоящих атипичных антипсихотиков, безопасность антипсихотической терапии и комплаентность пациентов, страдающих шизофренией, практически не меняются. Риск развития побочных эффектов определяется многими факторами, включая индивидуальные, в том числе, генетические, особенности пациентов, а также рациональностью назначения антипсихотиков. В настоящее время недостаточно исследований, изучающих вопросы безопасности антипсихотической терапии. Также противоречивыми являются данные исследований, оценивающих ассоциацию носительства полиморфизмов гена

CYP2D6 и экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков. Вышеперечисленные аспекты обосновали необходимость проведения данного исследования, определив его цель и задачи.

Научная новизна результатов исследования

Впервые в России проведен качественный и количественный анализ нежелательных побочных реакций при применении типичных и атипичных антипсихотиков в условиях реальной клинической практики, на основании спонтанных сообщений, зарегистрированных в подсистеме «Фармаконадзор» автоматизированной информационной системы Росздравнадзора.

С помощью ATC/DDD методологии Всемирной организации здравоохранения оценена взаимосвязь между динамикой потребления типичных и атипичных антипсихотиков и корректоров экстрапирамидных расстройств.

Проведен фармакоэкономический анализ минимизации затрат (расчет стоимости 1 DDD препаратов типичных и атипичных антипсихотиков).

Впервые в отечественной психиатрической практике для оценки частоты экстрапирамидных расстройств использован метод Глобальных триггеров (триггер - назначение тригексифенидила и биперидена) и оценены его чувствительность, специфичность, прогностическая значимость положительного (PPV) и отрицательного (NPV) результатов.

Изучена частота полиморфизма rs3892097 гена *CYP2D6* (аллеля *CYP2D6*4*) (маркер 1846G>A) у пациентов, страдающих шизофренией, и оценена ассоциация полиморфизма rs3892097 гена *CYP2D6* (аллеля *CYP2D6*4*) (маркер 1846G>A) и развития экстрапирамидных расстройств.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные выявили рост потребления и преобладание затрат на закупку атипичных антипсихотиков в психиатрическом стационаре при преобладании потребления типичных антипсихотиков, более высокую стоимость 1 DDD препаратов атипичных антипсихотиков. Выявлена высокая частота экстрапирамидных расстройств и их преобладание в структуре побочных эффектов типичных антипсихотиков. Показано сохранение высокой потребности в применении препаратов-корректоров экстрапирамидных расстройств, потребление которых увеличилось несмотря на увеличение использования атипичных антипсихотиков. Показана высокая частота антипсихотической полiterапии и полипрагмазии, назначения потенциально опасных и клинически значимых лекарственных комбинаций, повышающих риск нежелательных побочных реакций. Развитие большинства экстрапирамидных расстройств при применении средних терапевтических доз антипсихотиков обосновывает необходимость персонализации антипсихотической терапии. Предложены метод Глобальных триггеров для активного мониторинга нежелательных побочных реакций и

сервис по оценке межлекарственных взаимодействий «Drug Interaction Checker» для профилактики осложнений фармакотерапии. Выявленная достоверная ассоциация между носительством полиморфизма rs3892097 гена *CYP2D6* (аллель *CYP2D6*4*) (маркер 1846G>A)) и развитием экстрапирамидных расстройств при применении галоперидола у пациентов, страдающих шизофренией, обосновывает целесообразность генотипирования перед назначением галоперидола для оптимизации его дозирования и снижения частоты экстрапирамидных расстройств и других дозозависимых нежелательных побочных реакций.

Результаты исследования должны способствовать снижению частоты нежелательных побочных реакций, в частности, экстрапирамидных расстройств, повышению эффективности лечения и комплаентности, снижению стоимости лечения шизофрении.

Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации.

Автору принадлежит ведущая роль на всех этапах исследования, при поиске и анализе литературы по теме исследования, работе с пациентами и статистической обработке результатов исследования. Автором проведен анализ нежелательных побочных реакций при применении антипсихотиков, зарегистрированных в подсистеме «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора, рассчитаны расходы и потребление антипсихотиков и препаратов-корректоров экстрапирамидных расстройств в РКПБ в 2008-2012 гг., рассчитана стоимость 1 DDD препаратов антипсихотиков, составлены индивидуальные учетные карты пациентов; проанализированы истории болезни пациентов согласно методологии Глобальных триггеров нежелательных явлений; набраны пациенты для фармакогенетического исследования, транспортированы образцы крови в лабораторию для последующего генотипирования. В работах, выполненных в соавторстве, автор лично выполнил обобщение и статистическую обработку полученных данных. Вклад автора является определяющим и заключается в постановке задач, способов их решения, обсуждения результатов в научных публикациях и формирование практических рекомендаций.

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, подбора размеров выборки с обоснованием выбора объекта исследования на всех этапах исследования. Группы обследованных больных подобраны правильно, их численность достаточна для выработки обоснованных заключений.

Достоверность результатов, полученных в ходе диссертационного исследования, обусловлена применением международных фармакоэпидемиологических методов оценки потребления лекарственных средств (ATC/DDD методология ВОЗ), международных методов

мониторинга нежелательных побочных реакций (спонтанного репортажа и методологии Глобальных триггеров нежелательных явлений), Критерии диагностики экстрапирамидных расстройств по DSM-IV, рекомендованной методики генотипирования, использованием сертифицированного оборудования, имеющего соответствующую правилам инструкции по эксплуатации приборов калибровку.

Использованные методы исследования соответствуют целям и задачам диссертационного исследования. Обработка полученных данных проведена адекватными методами математической статистики (теста Колмогорова-Смирнова на определение нормальности выборок; t-критерия Стьюдента для независимых выборок, тестов χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера).

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы достоверными результатами исследования. Проанализировано 277 источников литературы, из них 55 отечественных и 222 иностранных.

Достоверность подтверждается также актами проверки первичной документации ГАУЗ «РКПБ им. акад. В.М. Бехтерева МЗ РТ» от 17.12.2017 г. и КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России от 29.01.2018 г.

Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертационное исследование Бурашниковой И.С., включающее вопросы изучения нежелательных побочных реакций антипсихотиков и фармакоэкономических аспектов при их применении, факторов риска, влияющих на безопасность терапии антипсихотиками, включая генетические особенности, направлено на оптимизацию применения антипсихотиков и соответствует формуле специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология и областям исследований: п.8 «Изучение фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия лекарственных средств, разработка наиболее рациональных комбинаций при проведении современной фармакотерапии»; п.14 – «Исследование нежелательного действия лекарственных средств, разработка методов их профилактики и коррекции»; п.16 – «Изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний путем проведения ретроспективных и проспективных фармакоэпидемиологических исследований»; п.17 – «Фармакоэкономические исследования стоимости различных лечебных и профилактических режимов назначения лекарственных средств»; п.18 – «Разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом их индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности)». Область наук: «Медицинские науки» (14.00.00).

Внедрение результатов диссертации в практику

Результаты исследования используются в работе ГАУЗ «РКПБ им. акад. В.М. Бехтерева МЗ РТ» (акт внедрения от 17.12.2017), а также в учебном процессе на кафедре клинической фармакологии и фармакотерапии и кафедре психотерапии и наркологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (акты внедрения от 29.01.2018).

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 6 полнотекстовых статей в рецензируемых журналах, из них: 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, 1 статья в международном рецензируемом издании, 5 тезисов в материалах Всероссийских конференций с международным участием.

Результаты диссертационного исследования были представлены в виде устных докладов на: Научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины» (8-9 октября 2014 г., г. Чебоксары), Научно-практической конференции «Персонализированная психиатрия: современные возможности генетики в психиатрии» (2-3 ноября 2015 г., г. Москва), Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы клинической фармакологии и психофармакотерапии» (9 ноября 2017 г., г. Казань).

Заключение

Диссертация Бурашниковой Ирины Сергеевны на тему «Клинико-фармакологические подходы к оптимизации применения антипсихотиков в психиатрическом стационаре (фармакоэкономика, фармакоэпидемиология, мониторинг побочных реакций, фармакогенетика)» по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

Диссертация соответствует требованиям п.14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Диссертация Бурашниковой Ирины Сергеевны на тему «Клинико-фармакологические подходы к оптимизации применения антипсихотиков в психиатрическом стационаре (фармакоэкономика, фармакоэпидемиология, мониторинг побочных реакций, фармакогенетика)» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационном совете по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Заключение принято на совместном заседании:

кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; кафедры психотерапии и наркологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, сотрудников ГАУЗ «РКПБ им.акад.В.М.Бехтерева» МЗ РТ.

Присутствовало на заседании 25 человек, из них докторов наук 7 человек, в том числе 6 докторов наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

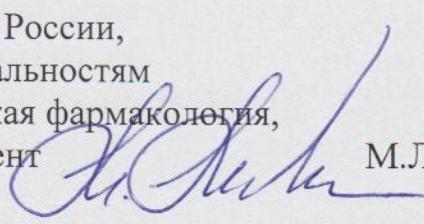
Результаты голосования: В голосовании принимали участие 25 человек, из них:

«за» - 25 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет.

Протокол № 3 от «8» февраля 2018 г.

Председатель:

Заведующий кафедрой клинической фармакологии
и фармакотерапии КГМА - филиала
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
доктор медицинских наук по специальностям
14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология,
14.01.04 – внутренние болезни, доцент


М.Л. Максимов

Почтовый адрес: 420012, Россия, г. Казань, ул. Муштари, д. 11;
Телефон: 8(843)267-61-51; e-mail: maksim_maksimov@mail.ru

Подпись д.м.н., доцента, заведующего кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии КГМА - филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России М.Л. Максимова заверяю:

Ученый секретарь
КГМА - филиала ФГБОУ
ДПО РМАНПО Минздрава России
кандидат медицинских наук, доцент



Е.А. Ацель