

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Колбина Алексея Сергеевича на диссертационную работу Кирилочева Олега Олеговича на тему: «Клинико-фармакологические подходы к оптимизации комбинированной фармакотерапии в психиатрическом стационаре», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

### **Актуальность темы исследования**

Важнейшими характеристиками рациональной лекарственной терапии является её эффективность и безопасность. Особую актуальность данный аспект приобретает при комбинированной фармакотерапии, так как в этом случае применяется несколько лекарственных препаратов, что увеличивает риск развития неблагоприятных лекарственных реакций.

Определённую сложность осуществления контроля данного лечения придают условия оказания медицинской помощи – психиатрический стационар. В первую очередь это может быть связано с характером течения психических заболеваний и ответом на терапию. Так, в большинстве случаев психическая патология представляет собой хроническое, длительно текущее расстройство, требующее продолжительной фармакотерапии, что, в свою очередь, повышает риск развития лекарственных осложнений. Во-вторых, лекарственные препараты, традиционно используемые при оказании психиатрической медицинской помощи, как правило, обладают характеристиками, повышающими риск нежелательных побочных реакций. К ним можно отнести узкий терапевтический диапазон и высокий антихолинергический потенциал, вносящие негативный вклад в безопасность лечения.

В условиях реальной клинической практики комбинированная терапия, как правило, связана с явлением полипрагмазии, являющейся самостоятельным фактором риска лекарственных осложнений. В данном

случае на безопасность лечения может оказать влияние не только потенциальная побочная реакция отдельно взятого лекарственного препарата, но и вероятность развития межлекарственного взаимодействия. Также следует учитывать и такие специфичные для психиатрической практики явления, как «антипсихотическая полипрагмазия», отсутствие учёта хлорпромазиновых и оланзапиновых эквивалентов, резистентные формы психической патологии. Рациональная лекарственная терапия не представляется возможной без учёта особенностей самого пациента. Пристального внимания требуют две возрастные категории – пациенты пожилого и детского возраста.

Пожилой возраст является самостоятельным фактором риска развития нежелательных побочных реакций ввиду инволютивных процессов, изменяющих фармакодинамику и фармакокинетику применяемых лекарственных препаратов, а присутствующая в большинстве случаев у данной категории пациентов мультиморбидность и, как следствие, полипрагмазия, способны осложнить проведение психофармакотерапии.

Лекарственная терапия пациентов детского возраста психиатрического стационара также должна проводиться под тщательным мониторингом клинических, лабораторных и инструментальных показателей. Основные подходы к лечению таких больных должны быть сосредоточены на минимизации “off-label” назначений, тщательном подборе дозового режима, исключении применения неразрешенных в детской практике лекарственных средств.

Особую значимость проведённое диссертационное исследование приобретает в свете актуальности неинтервенционных исследований данных реальной клинической практики (RWD). Положенный в основу работы комплексный клинико-фармакологический подход к оценке рациональности лекарственной терапии в условиях полипрагмазии является важным этапом к получению новой информации о безопасности фармакотерапии стационарных пациентов с психическими заболеваниями.

Автор убедительно обосновал актуальность и значимость своего диссертационного исследования, определил его цели и задачи, которые полностью определяют объём и характер работы.

Таким образом, в современной медицинской литературе недостаточно данных о систематизации клинико-фармакологических подходов к оценке и оптимизации эффективности и безопасности лекарственной терапии, проводимой в условиях психиатрического стационара.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа Кирилочева О.О. характеризуется высокой степенью обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций. Выполнена на современном научно-методическом уровне. Убедительность полученных результатов определена вариантом организации исследования и использованием современных методов статистической обработки. Подробно, с представлением необходимых аналитических характеристик, описаны и обсуждены полученные результаты. С целью проверки статистических гипотез автором были использованы непараметрический U-критерий Манна-Уитни, параметрический t-критерий Стьюдента, критерий Краскела-Уоллиса, W-критерий Уилкоксона, критерий Хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера, тест МакНемара, коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Результаты сравнительных данных представлены в виде таблиц и диаграмм. Объём проведённого исследования является достаточным для выводов, рекомендаций и сформулированных автором научных положений. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Диссертационная работа представляет собой целенаправленное законченное исследование, выполненное самостоятельно на высоком квалифицированном уровне, имеющее практическую значимость, содержащее новые результаты, обоснованность которых доказана.

## **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Научная новизна исследования заключается в том, что впервые получены данные о триггерах развития неблагоприятных лекарственных явлений у пациентов психиатрического стационара и оценено положительное предиктивное значение для каждого из выявленных триггеров с использованием специализированной для психиатрической практики методологии “Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in a Mental Health Setting”. Впервые для пациентов психиатрического профиля использована методология MedSafety Scan<sup>®</sup>, с помощью которой выявлены основные факторы, способствующие удлинению интервала QT и развитию пируэтной тахикардии, проанализирована комбинированная фармакотерапия на предмет указанных осложнений, определён суммарный балл изучаемого риска, выявлены связи полученных данных с возрастными характеристиками пациентов. Получены новые данные о частоте потенциальных межлекарственных взаимодействий у пациентов психиатрического стационара в зависимости от возраста пациентов, степени клинической значимости, структуры лекарственных назначений и тактики ведения пациента. Изучена антихолинергическая нагрузка у пациентов психиатрического стационара с определением частоты назначения лекарственных препаратов с антихолинергическим потенциалом и риска антихолинергических побочных эффектов. Выявлены особенности риска развития неблагоприятных лекарственных реакций у пациентов старше 65 лет с помощью универсальной и адаптированной к условиям оказания психиатрической помощи шкал The GerontoNet ADR Risk Score и впервые применённой в психиатрической практике шкалы ADRROP (Adverse Drug Reaction Risk in Older Persons). Проанализирована частота назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пожилым пациентам, находящимся на лечении в условиях психиатрического стационара, с применением критериев Бирса и критериев STOPP/START. Получены новые данные по нерегламентированным (off-label) назначениям, потенциальным

межлекарственным взаимодействиям и антихолинергической нагрузке у пациентов детского возраста.

Впервые разработан алгоритм мониторинга и оптимизации комбинированной фармакотерапии для пациентов психиатрического стационара и модель последовательности действий медицинского работника, позволяющая минимизировать затраченное время на анализ рациональности лекарственной терапии.

### **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертационное исследование Кирилочева О.О. является квалифицированным научным трудом, изложенным на 307 страницах. Состоит из следующих разделов: введение, материалы и методы, 8 глав собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа иллюстрирована 45 таблицами, 15 рисунками и 5 клиническими примерами. Список используемой литературы включает 389 источников, из которых 58 отечественных и 331 зарубежных.

Во введении представлены актуальность проблемы, изложены цели и задачи научного исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, сформулированы основные научные положения.

В обзоре литературы проведен анализ данных о современном состоянии проблемы рационального применения лекарственных средств и возможностях оптимизации комбинированной фармакотерапии. Описаны особенности лечения пациентов психиатрического профиля, понятие «полипрагмазии» в лечебно-профилактическом учреждении, а также явления назначения потенциально не рекомендованных лекарственных средств у пожилых пациентов, антихолинергической нагрузки, межлекарственного взаимодействия.

Автором для достижения поставленной цели выбраны и использованы различные современные инструменты для оценки рациональности лекарственной терапии, осуществляемой в условиях психиатрического стационара. Проведено научное исследование по выявлению триггеров

неблагоприятных лекарственных явлений с помощью инструмента “Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in a Mental Health Setting”, анализ риска удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии с помощью системы поддержки принятия врачебных решений MedSafety Scan<sup>®</sup>, оценка риска потенциальных межлекарственных взаимодействий с помощью инструментов Drug Interaction Checker интернет-ресурсов для специалистов drugs.com и medscape.com, оценка антихолинергической нагрузки с помощью шкалы Anticholinergic Cognitive Burden Scale, оценка риска неблагоприятных лекарственных реакций у пожилых пациентов с помощью универсальной и адаптированной к условиям оказания психиатрической медицинской помощи шкал The GerontoNet ADR Risk Score, а также шкалы ADRROP, анализ частоты назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пожилым пациентам с помощью критериев Бирса и критериев STOPP/START, анализ рациональности фармакотерапии у пациентов детского возраста.

Итогом проведённого исследования явилась разработка алгоритма мониторинга и оптимизации комбинированной фармакотерапии у пациентов психиатрического профиля и модели последовательности действий медицинского работника. В заключении диссертации приведены основные научные выводы, представлены практические рекомендации.

Автор провёл критический анализ литературных источников, отражающих вопросы современной фармакотерапии психических заболеваний, осуществил правильный отбор больных, выбрал современные методы исследований. Диссертантом четко сформулированы цели и задачи, определены пути и способы их достижения. Научные результаты, полученные в исследовании Кирилочева О.О. соответствуют требованиям научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Исследование диссертанта посвящено актуальной проблеме клинической фармакологии – возможностям мониторинга и оптимизации лекарственной терапии с целью профилактики развития нежелательных

побочных реакций. Все разделы взаимосвязаны общим планом исследования. Диссертационная работа обладает внутренним единством и взаимосвязанностью полученных результатов. Все главы диссертации направлены на разработку комплексного подхода к решению поставленной задачи. Междисциплинарные подходы к повышению эффективности и безопасности лечения пациентов будут способствовать формированию нового взгляда на существующие проблемы. Применение методов и инструментов клинической фармакологии у пациентов психиатрического профиля должно повысить уровень лекарственной безопасности и качество жизни больных.

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в работе психиатрических стационаров, учебном процессе кафедр медицинских вузов при преподавании дисциплин «клиническая фармакология» и «психиатрия».

Основные положения диссертационной работы опубликованы в 37 научных работах, из которых 16 опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК и входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, и 1 работа, входящая в международные реферативные базы данных и системы цитирования.

#### **Замечания по содержанию и оформлению диссертации**

Замечаний нет.

#### **Заключение**

Диссертационное исследование Кирилочева О.О. на тему «Клинико-фармакологические подходы к оптимизации комбинированной фармакотерапии в психиатрическом стационаре» является законченным трудом, который содержит положения и практически значимые результаты.

Совокупность сформулированных положений можно квалифицировать как новое научное достижение в клинической фармакологии, позволяющее разработать комплексный клинико-фармакологический подход к оптимизации комбинированной фармакотерапии в психиатрическом стационаре.

Диссертация Кирилочева О.О. по актуальности темы, уровню научного исследования, научной новизне и значимости для практического здравоохранения полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г., № 426 от 21.03.2021 г., №1539 от 11.09.2021 г., №1690 от 26.09.2022 г.), а её автор заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук (шифр специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология), профессор

Колбин Алексей Сергеевич

Подпись Колбина А.С. заверяю

Ученый секретарь ФГБОУ ВО ПСПбГМУ

им. И.П. Павлова Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор



Беженарь В.Ф.

«06» декабря 2022 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. Тел.: 8 (812) 338 7895, E-mail: info@1spbgmu.ru; <https://www.1spbgmu.ru/ru/>