

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук

Мирошниченко Игоря Ивановича

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

Проблема взаимодействия лекарственных веществ представляет собой сложную и актуальную задачу в рамках фармакотерапии. Зачастую взаимодействие выявляется только в клинической практике с непредсказуемыми последствиями. Взаимодействие может наблюдаться на уровнях фармакодинамики, фармакокинетики и даже фармацевтики. Взаимодействие носит синергический, нейтральный или антагонистический характер. Широкое распространение полифармации (одновременный прием нескольких лекарственных препаратов) привело к увеличению числа неблагоприятных побочных лекарственных реакций (НПР), индуцируемых межлекарственными взаимодействиями (МЛВ). К сожалению, такие реакции, как правило, не наблюдаются в клинических исследованиях при разработке лекарств, поскольку большинство из них сконцентрированы на однократной лекарственной монотерапии. Системы регистрации НПР собирают информацию о неблагоприятных последствиях для здоровья человека, вызванных как собственно лекарственными препаратами, так и МЛВ. Фармакотерапия пациентов психиатрических стационаров сопровождается большими трудностями в силу того, что контроль её эффективности и безопасности сложен. Психотропные препараты часто обладают узким терапевтическим диапазоном и высоким антихолинергическим потенциалом. Эти особенности оказывают негативное влияние на эффективность и

безопасность лечения. Решение означенных проблем лежит в области мониторинга психофармакотерапии. Мониторинг подразделяется на фармакокинетический, фармакодинамический и клинический. Фармакокинетический, или терапевтический лекарственный мониторинг, определяет соответствие концентрации лекарственного мониторинга терапевтическому диапазону. Фармакологический имеет дело с соответствующими биомаркерами, характеризующими как само заболевание, так и его лекарственную коррекцию. Клинический осуществляется лечащим врачом и носит, как правило, описательный характер. В психиатрической практике используются специализированные шкалы и баллы для количественной оценки того или иного психиатрического заболевания. Основными НПР в психиатрической практике являются экстрапирамидные расстройства, холинолитические эффекты, влияние на ССС систему и метаболический синдром. Классы опасности по Operational Classification (ORCA): класс 1, при котором комбинация ЛС противопоказана; класс 2, при котором комбинация ЛС крайне нежелательна и класс 3 - рискованный.

Вместо тривиального поиска НПР в соответствующей медицинской документации автором освоена и адаптирована к реальной диспансерной практике система глобальных триггеров, состоящая из 30 индикаторов, специально разработанных для пациентов психиатрического профиля. Проведена стратификация пациентов по возрастным категориям. В группе пациентов пожилого и старческого возраста чаще всего применяется комбинированная лекарственная терапия, которая увеличивает риск лекарственных осложнений. Сами по себе нозологические единицы психических заболеваний представляют собой длительно протекающие хронические патологические процессы, сопровождающиеся продолжительной фармакотерапией, которая может способствовать развитию НПР. При этом известно, что психотропные препараты часто обладают узким терапевтическим диапазоном и высоким антихолинергическим потенциалом. Эти особенности оказывают негативное влияние на безопасность лечения.

Следует отметить ещё один аспект, затрудняющий проведение рациональной лекарственной терапии – это пожилой и детский возраст, которые являются самостоятельными факторами риска развития нежелательных побочных реакций. Физиологические особенности этих групп пациентов изменяют фармакодинамику и фармакокинетику применяемых лекарственных препаратов. При этом у пациентов пожилого возраста обязательно имеет место мультиморбидность, сопровождающая полипрагмазией.

На сегодняшний день недостаточно научных исследований, касающихся оптимизации эффективности и безопасности фармакотерапии в психиатрическом стационаре.

Автор в ходе своего исследования убедительно обосновал актуальность и значимость своей диссертационной работы. Цель исследования – разработать комплексный клинико-фармакологический подход к оптимизации комбинированной фармакотерапии в психиатрическом стационаре. Автором были чётко сформулированы и решены задачи. Задачи полностью определяют объем и характер научного исследования.

Научная новизна и практическая значимость полученных автором диссертации результатов

Получены новые данные о неблагоприятных лекарственных явлениях у пациентов психиатрического стационара с помощью выявления триггеров их развития и оценки положительного предиктивного значения для каждого из них на основании специализированной для психиатрической практики методологии “Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in a Mental Health Setting”.

Впервые проведён анализ назначенной лекарственной терапии на предмет выявления факторов риска удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии, определены связи изучаемого риска с возрастом

пациентов и зафиксирован его суммарный балл с помощью системы поддержки принятия врачебных решений MedSafety Scan®.

Изучена частота потенциальных межлекарственных взаимодействий у больных с психическими расстройствами в зависимости от структуры лекарственных назначений, клинической значимости, возраста пациента и тактики его ведения.

Получены данные об антихолинергической нагрузке у пациентов психиатрического профиля, оценена частота назначения лекарственных средств с антихолинергическими свойствами, оценён риск антихолинергических побочных эффектов.

У пациентов старше 65 лет изучены особенности риска развития нежелательных лекарственных реакций с применением универсальной и адаптированной к условиям оказания психиатрической помощи шкал The GerontoNet ADR Risk Score. Также для оценки изучаемого риска впервые использована в условиях оказания психиатрической медицинской помощи шкала ADRROP (Adverse Drug Reaction Risk in Older Persons).

Проанализирована частота применения в психиатрическом стационаре потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пожилым пациентам с помощью двух инструментов, представляющих из себя ограничительные перечни – STOPP/START критерии и критериев Бирса.

Проанализирована лекарственная терапия пациентов детского возраста и получены новые данные на основании изучения нерегламентированного инструкцией (off-label) назначения лекарственных средств, потенциальных межлекарственных взаимодействий и антихолинергической нагрузки.

Впервые был разработан алгоритм мониторинга и оптимизации комбинированной фармакотерапии для пациентов психиатрического стационара и модель последовательности действий практикующего врача, позволяющая минимизировать затраченное время на анализ рациональности лекарственных назначений.

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

Применение вышеперечисленных инструментов для контроля эффективности и безопасности фармакотерапии пациентов психиатрических стационаров и использование современных методов статистической обработки доказывает обоснованность положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Полученные результаты исследования были обработаны следующими статистическими методами: вычисление непараметрического U-критерия Манна-Уитни, параметрического t-критерия Стьюдента, критерия Краскела-Уоллиса, W-критерия Уилкоксона, критерия Хи-квадрат Пирсона, точного критерия Фишера, теста МакНемара, коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством включённых в исследование пациентов. Объём проведённого исследования является достаточным для выводов, рекомендаций и сформулированных автором научных положений, достоверность которых не вызывает сомнений.

Диссертационная работа Кирилочева О.О., основанная на достаточном объёме исследовательского материала, а также статистический анализ с применением современных программных инструментов, позволили автору грамотно сформулировать научные положения и выводы, а также предложить ценные рекомендации по внедрению полученных результатов в практическое здравоохранение.

Общая характеристика работы

Диссертация Кирилочева О.О. состоит из введения, материалов и методов исследования, 8 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Изложена на 307 страницах и проиллюстрирована 15 рисунками, 45 таблицами, а также 5 клиническими примерами. Список литературы включает 389 источников, из которых 58 отечественных и 331 зарубежных.

Во введении автор диссертации обосновал актуальность исследования, изложил цель и задачи диссертации, научную новизну, теоретическую и практическую значимость научно-исследовательской работы, сформулировал основные научные положения.

Обзор литературы предельно конкретен, посвящен вопросам полифармакотерапии в условиях практической работы врача психиатрического стационара.

Вторая глава диссертационного исследования кратко излагает общеклинические, лабораторные и инструментальные методы для данного исследования. Подробно изложены методы “Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in a Mental Health Setting” для обнаружения триггеров неблагоприятных лекарственных явлений, система поддержки принятия врачебных решений MedSafety Scan[®] для оценки риска удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии, два альтернативных инструмента для специалистов – Drug Interaction Checker интернет-ресурсов “Drugs.com” и “Medscape.com” с целью анализа риска потенциальных межлекарственных взаимодействий, шкала Anticholinergic Cognitive Burden Scale для оценки антихолинергической нагрузки, универсальная и адаптированная к условиям оказания психиатрической медицинской помощи шкалы The GerontoNet ADR Risk Score и шкала ADRROP для оценки риска неблагоприятных лекарственных реакций у пожилых пациентов, критерии Бирса и критерии STOPP/START для анализа частоты назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пациентам старше 65 лет, а также оценка рациональности лекарственной терапии у пациентов детской возрастной группы.

Автором на основании анализа имеющихся литературных сведений, отражающих вопросы современной фармакотерапии психических заболеваний, осуществлён правильный отбор пациентов, выбраны современные методы исследования.

На основании полученных результатов автором был разработан алгоритм мониторинга и оптимизации комбинированной фармакотерапии у пациентов психиатрического профиля и модели последовательности действий практических врачей. В заключении диссертации изложены научные выводы и практические рекомендации.

Проведённое Кирилочевым О.О. научное исследование направлено на решение важнейшей проблемы клинической фармакологии – своевременному анализу эффективности и безопасности лекарственной терапии, а также дальнейшей оптимизации с целью профилактики развития неблагоприятных побочных реакций. Научно-исследовательская работа обладает внутренним единством – классические разделы диссертации взаимосвязаны общим планом диссертационной работы. Все главы собственных исследований диссертации направлены на разработку комплексного подхода к достижению поставленной цели. К сильным сторонам проведенной работы следует отнести модель последовательности действий медицинского работника для мониторинга и оптимизации комбинированной фармакотерапии у пациентов психиатрического стационара, а также подробный разбор клинических случаев.

Диссертация написана самостоятельно и свидетельствует о личном вкладе автора в науку.

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.

Результаты диссертационной работы Кирилочева О.О. будут способствовать формированию нового комплексного взгляда на решение проблемы безопасности лекарственной терапии при оказании психиатрической медицинской помощи в условиях стационара. Сформулированные в диссертации выводы могут быть использованы как в

практической деятельности психиатрических стационаров, так и при обучении студентов на кафедрах медицинских образовательных учреждений при преподавании «Клинической фармакологии» и «Психиатрии».

Замечания по содержанию и оформлению диссертации

Нет данных о дозах применяемых для лечения препаратов. Между тем многие НПР могут иметь дозозависимый характер.

Не приведена динамика веса пациентов в результате проведенной терапии. Увеличение веса субъекта может указывать на метаболический синдром.

Указанные замечания носят дискуссионный характер и не снижают общую положительную оценку оппонированной работы.

Заключение

Таким образом, диссертация Кирилочева О.О. на тему «Клинико-фармакологические подходы к оптимизации комбинированной фармакотерапии в психиатрическом стационаре» является законченным трудом, выполненной самостоятельно. Разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое крупное научное достижение в развитии перспективного направления в клинической фармакологии с представлением комплексного клинико-фармакологического подхода к оптимизации комбинированной фармакотерапии в психиатрическом стационаре.

Диссертационная работа по актуальности выбранной темы, научной новизне, уровню научного исследования и практической значимости 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:

Руководитель лаборатории фармакокинетики
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения "Научный центр психического здоровья",
доктор медицинских наук (шифр специальности 14.03.06 –
Фармакология, клиническая фармакология),



Мирошниченко Игорь Иванович

Подпись доктора медицинских наук Мирошниченко И.И. заверяю
Учёный секретарь ФГБНУ НЦПЗ
доктор медицинских наук, профессор

Бархатова Александра Николаевна

«27» _____ 2022 г.



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научный центр психического здоровья", 115522, Москва, Каширское шоссе дом 34. Тел.: +7 (495) 109-03 93, E-mail: ncpz@ncpz.ru; <https://www.psychiatry.ru>