

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Ушкаловой Елены Андреевны 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 избранной темы

В условиях беспрецедентного постарения населения все большее значение приобретает контроль эффективности и безопасности фармакотерапии, особенно среди лиц пожилого и старческого возраста. Однако исследования в этой области проводится преимущественно у терапевтических больных. В то же время современное общество характеризуется высокой распространенностью психических расстройств, прежде всего, депрессивных, которые занимают в глобальном масштабе ведущие позиции по показателям заболеваемости (250 млн человек) и бремени заболевания и ассоциируются с повышением риска смертности более чем на 50%. Продолжительность жизни у больных другими психическими заболеваниями, например шизофренией и биполярным аффективным расстройством, также более чем на 10 лет короче, чем у населения в целом, причем не только за счет повышенной частоты суицидов, но и за счет соматической коморбидности, особенно сердечно-сосудистой. Развитию соматической патологии у пациентов с психическими расстройствами и повышению риска смертности также способствуют побочные эффекты лекарственных средств и неблагоприятные последствия лекарственных взаимодействий, частота которых значительно увеличивается с возрастом.

Наряду с пожилыми, к категории «особых» пациентов, отличающихся повышенной уязвимостью в отношении нежелательных

эффектов фармакотерапии, относятся дети. Проблема лечения этих пациентов также осложняется недостаточной изученностью в педиатрии эффективности и безопасности большинства лекарственных средств и, как следствие, необходимостью off-label назначений.

Особенностью многих психотропных препаратов является их узкий терапевтический диапазон и наличие антихолинергических свойств, которые способствуют повышению антихолинергической нагрузки, особенно на фоне полипрагмазии, что существенно снижает качество жизни пациентов и повышает риск заболеваемости и смертности.

Таким образом, мониторинг безопасности фармакотерапии у пациентов с психическими расстройствами, особенно в «пограничных» возрастных группах (дети и пожилые) имеет крайне важное значение для снижения риска серьезных нежелательных реакций, улучшения качества жизни, повышения приверженности лечению и, как следствие, его успеха. При этом осуществление мониторинга безопасности фармакотерапии у пациентов с полипрагмазией в условиях реальной медицинской практики затруднено. Самым широко распространенным в мировой практике методом мониторинга безопасности лекарственных средств является метод спонтанных сообщений, однако он имеет множество ограничений, наиболее значимыми среди которых являются низкий уровень репортирования, длительный период сбора и обработки информации и сложность ее применения у конкретного пациента с полиморбидностью и полипрагмазией. Крайне необходимый в этих условиях систематический подход к оценке и оптимизации лекарственной терапии у госпитализированных пациентов психиатрического профиля не разработан.

Именно такая цель была поставлена в диссертационном исследовании Кирилочева Олега Олеговича, что безусловно определяет его высокую актуальность. Исходя из цели, диссертантом сформулированы задачи исследования, успешному решению которых способствовал его адекватный объем и характер.

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

Выбранный автором дизайн исследования в сочетании с его достаточным объемом и использованием современных методов, в том числе статистической обработки, являются обоснованием достоверности сформулированных научных положений, выводов и рекомендаций.

С целью проверки статистических гипотез автором использованы параметрические и непараметрические методы обработки данных. Восприятие полученных результатов облегчают корректно построенные диаграммы и таблицы.

В целом диссертационная работа представляет собой целенаправленное законченное исследование, выполненное на высоком квалифицированном уровне, содержащее новые хорошо обоснованные теоретически и практически значимые результаты.

Научная новизна и практическая значимость работы

Диссертационное исследование Кирилочева О.О. обладает высокой степенью научной новизны. С помощью специализированного для психиатрической практики инструмента Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in a Mental Health Setting автором впервые выявлены триггеры развития нежелательных явлений у пациентов с психическими заболеваниями и оценено положительное предиктивное значение каждого триггера. Впервые с использованием методологии MedSafety Scan® обнаружены ведущие факторы риска удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии у стационарных больных с психическими заболеваниями. Определена частота назначения лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT, взрослым пациентам психиатрического стационара в возрасте младше и старше 65 лет.

Определена частота назначения лекарственных средств с антихолинергическими свойствами, что особенно важно для лиц старшего

возраста, так как их нежелательные реакции у этой категории могут проявляться атипично – делирием и деменцией.

С помощью универсальной и адаптированной к условиям оказания психиатрической помощи шкал The GerontoNet ADR Risk Score, а также впервые использованной в условиях психиатрического стационара шкалы ADRROP автором изучены особенности риска развития нежелательных реакций у пациентов пожилого и старческого возраста. Проведен анализ частоты назначения потенциально не рекомендованных пожилым пациентам лекарственных препаратов с использованием специально разработанных с этой целью критериев Beers и STOPP/START.

Проанализированы off-label назначения у психиатрических пациентов детского возраста и получены новые данные о потенциальных лекарственных взаимодействиях и антихолинергической нагрузке фармакотерапии у данной категории пациентов.

На основании полученных результатов автором были впервые разработаны алгоритм мониторинга и оптимизации комбинированной лекарственной терапии для стационарных пациентов психиатрического профиля и модель последовательности действий практикующего врача, позволяющая минимизировать время, необходимое для анализа рациональности применяемой фармакотерапии.

Применение предложенных методов и инструментов клинической фармакологии у пациентов психиатрического профиля позволяет повысить уровень безопасности фармакотерапии и качество жизни больных.

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в практике психиатрических стационаров и в работе клинических фармакологов, оказывающих консультативную помощь по вопросам лекарственной терапии больных с психическими заболеваниями.

Общая оценка структуры и содержания работы

Диссертация изложена на 307 страницах и состоит из следующих разделов: введение, материалы и методы, 8 глав собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа проиллюстрирована 45 таблицами, 15 рисунками и 5 клиническими примерами. Список используемой литературы включает 389 источников, в том числе 58 отечественных и 331 зарубежный.

Во введении чётко сформулированы актуальность проблемы, цели и задачи исследования, показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость, представлены основные научные положения диссертационной работы.

В обзоре литературы проанализированы имеющиеся сведения о современном состоянии проблемы рационального использования лекарственных препаратов и путях оптимизации комбинированной фармакотерапии с учётом особенностей пациентов с психическими заболеваниями.

Для достижения поставленной в диссертационной работе цели использован современный клинико-фармакологический инструментарий, позволяющий оценить рациональность лекарственной терапии в условиях психиатрического стационара: методология обнаружения триггеров неблагоприятных лекарственных явлений при оказании психиатрической медицинской помощи “Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in a Mental Health Setting”; валидизированная система поддержки принятия врачебных решений MedSafety Scan® (для оценки риска удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии); интернет-ресурсов Drug Interaction Checker, drugs.com и medscape.com (для изучения риска потенциальных лекарственных взаимодействий), шкала Anticholinergic Cognitive Burden Scale (для анализа антихолинергического бремени), универсальная и адаптированная к условиям оказания психиатрической медицинской помощи шкалы The GerontoNet ADR Risk Score и шкала ADRROP (для оценки риска нежелательных реакций у пожилых пациентов); критерии Beers и

STOPP/START (для оценки частоты назначения потенциально не рекомендованных пожилым пациентам лекарственных препаратов); анализ рациональности фармакотерапии у пациентов детского психиатрического отделения.

Автором выявлена достаточно высокая частота не рекомендованных к медицинскому применению лекарственных назначений у пациентов психиатрического стационара разных возрастных групп. В частности потенциально угрожающие жизни комбинации препаратов, ассоциирующиеся с повышением риска удлинения интервала QT на ЭКГ и развития желудочковой тахикардии по типу пируэта, получала почти половина (49,20%) из 500 обследованных взрослых пациентов. На основании тщательной оценки влияния комбинированной лекарственной терапии на нарушение сердечного ритма был определен суммарный балл риска удлинения интервала QT. Всего в исследовании было выявлено 376 потенциальных лекарственных взаимодействий, связанных с риском удлинения QT. Наиболее часто встречающимися нерациональными комбинациями лекарственных препаратов, сопряженными с высоким риском неблагоприятных последствий, оказались следующие: мемантин + тиоридазин, офлоксацин + тиоридазин, хлорпромазин + тиоридазин, донепезил + тиоридазин, флувоксамин + тиоридазин.

В целом риск лекарственных взаимодействий имелся у 386 взрослых (77,2%) участников исследования. Выявлено 373 пары лекарственных препаратов, компоненты которых способны вступать во взаимодействие между собой, и 1352 случая их назначения. Проведен анализ этих взаимодействий в зависимости от степени их клинической значимости и в зависимости от структуры лекарственных назначений. Интересной находкой оказалось то, что у пожилых пациентов в отличие от взрослых лиц более молодого возраста преобладали взаимодействия между препаратами, предназначенными для лечения соматических заболеваний, что

свидетельствует о необходимости более активного участия врачей-терапевтов в их ведении.

Анализ назначений антихолинергических препаратов выявил высокую частоту назначения тригексифенидила с целью профилактики и лечения экстрапирамидных нарушений у пациентов, в том числе пожилого возраста, получающих типичные антипсихотики или рисперидон. Поскольку большинство типичных антипсихотиков сами обладают антихолинергическими свойствами, основания для назначения таких комбинаций (и частого назначения типичных антипсихотиков как таковых) требуют дальнейшего изучения.

Автором выявлена полипрагмазия у 40,6% педиатрических участников исследования, что диктует необходимость тщательного мониторинга рациональности назначений лекарственных средств у данной категории пациентов. В 18,4% всех назначений детям были обнаружены расхождения с инструкцией по медицинскому применению лекарственных препаратов. Анализ всех off-label назначений в данной возрастной группе показал, что они наиболее часто касаются возрастных ограничений к применению лекарственных средств.

Получены новые данные о потенциальных лекарственных взаимодействиях и антихолинергической нагрузке у пациентов детского возраста. Среди комбинаций, потенциально связанных с риском взаимодействий, лидировали: бипериден + карбамазепин, карбамазепин + хлорпромазин, карбамазепин + тиоридазин, карбамазепин + вальпроевая кислота, галоперидол + тригексифенидил, рисперидон + тригексифенидил, рисперидон + вальпроевая кислота, тиоридазин + вальпроевая кислота. Показано, что хотя бы одно лекарственное средство, обладающее антихолинергическим потенциалом, получали 68,75% включенных в исследование детей, причем у 42,86% из них отмечена клинически значимая (3 балла) антихолинергическая нагрузка. Наиболее часто назначаемым препаратом с антихолинергическими свойствами оказался карбамазепин.

Карбамазепин ассоциируется с более высоким риском развития нежелательных реакций и лекарственных взаимодействий, чем многие другие нормотимики, поэтому следует обратить внимание психиатров на возможность его замены на более безопасные альтернативы.

На основании полученных результатов автором разработан алгоритм мониторинга и оптимизации комбинированной фармакотерапии у пациентов психиатрического профиля и модель последовательности действий клиницистов психиатрических учреждений.

В разделе «Заключение» содержится резюме полученных результатов и их обсуждение.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам и вытекают из полученных результатов.

Основные положения диссертационной работы опубликованы в 37 научных работах, в том числе шестнадцати, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК и входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, и одной, входящей в международные реферативные базы данных и системы цитирования. Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы.

Замечания по содержанию и оформлению диссертации

Принципиальных замечаний к диссертационному исследованию Кирилочева О.О. нет. К числу непринципиальных замечаний можно отнести употребление ряда используемых терминов и их дефиниций. В РФ есть устоявшиеся термины «лекарственные взаимодействия» или «взаимодействие лекарственных средств», которые в том числе используются в законе «Об обращении лекарственных средств» и в инструкциях по медицинскому применению лекарственных препаратов. Термин «межлекарственные взаимодействия» является дословной калькой с английского и, с нашей точки зрения, не должен употребляться в научной литературе. В диссертации используется термин «Нежелательная побочная реакция» (adverse drug

reaction) в соответствии с определением, данным ВОЗ (любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, которая возникает при использовании лекарственного средства в *рекомендуемых дозах* с целью профилактики, диагностики, лечения заболеваний или для коррекции физиологических функций). В то же время в международной системе фармаконадзора, начиная с 2012 г., определение «Нежелательной реакции» (adverse drug reaction) включает в себя все отрицательные или непредвиденные реакции при получении *любой дозы* ЛС, в том числе: побочные эффекты, последствия лекарственных взаимодействий, опыт применения при беременности и лактации (в том числе без неблагоприятных симптомов), недостаточную эффективность, передозировку (в том числе протекающую без симптомов), любые последствия off-label применения, лекарственную зависимость, непредвиденные благоприятные эффекты и ошибки при применении ЛС. Несовпадение этих определений создает определенную путаницу в восприятии материала. С нашей точки зрения надо было бы использовать термины и их дефиниции в соответствии с законом «Об обращении лекарственных средств»: 1) нежелательная реакция - непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, которая может быть связана с применением лекарственного препарата (не содержит указания на дозу) и 2) побочное действие - реакция организма, возникшая в связи с применением лекарственного препарата в дозах, рекомендуемых в инструкции по его применению, для профилактики, диагностики, лечения заболевания или для реабилитации.

В диссертации присутствует термин «критерии Бирса», который фигурирует и в русскоязычном переводе этих критериев, однако, поскольку он совершенно не совпадает по звучанию с англоязычным произношением фамилии автора критериев (Beers), нам представляется целесообразным оставлять в названии критериев англоязычное написание, как это обычно делается в научных работах при цитировании иностранных авторов.

Кроме того, возник вопрос. В таблице 19 приводится частота назначения лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT, в которой выделяются подгруппы препаратов «с доказанным риском удлинения интервала QT», «с вероятным риском удлинения интервала QT» и «с условным риском удлинения интервала QT». Что являлось критерием подразделения на эти подгруппы?

Однако указанные замечания и вопросы не влияют на положительную оценку диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа Кирилочева О.О. на тему «Клинико-фармакологические подходы к оптимизации комбинированной фармакотерапии в психиатрическом стационаре» является законченным трудом, выполненным самостоятельно.

Диссертационное исследование направлено на решение актуальной проблемы современной медицины – повышение эффективности и безопасности лечения пациентов психиатрического профиля как в целом, так и наиболее проблематичных групп – лиц пожилого и детского возраста. Применение рекомендованных методов и инструментов потенциально позволит повысить безопасность фармакотерапии у пациентов психиатрического профиля и качество жизни этих больных.

Совокупность сформулированных положений можно квалифицировать как новое научное достижение в клинической фармакологии, представленное разработкой 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 сам автор Кирилочев Олег Олегович заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

профессор кафедры общей и клинической фармакологии медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский университет дружбы народов" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

доктор медицинских наук (шифр специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология), профессор

Ушкалова Елена Андреевна

Подпись д.м.н., профессора Ушкаловой Е.А. заверяю

Учёный секретарь медицинского института ФГАОУ ВО РУДН,
кандидат фармацевтических наук, доцент

Максимова Татьяна Владимировна

«29» декабря 2022 г.



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, тел.: +7(499)9368787, E-mail: information@rudn.ru.