



УТВЕРЖДАЮ

Проктор по научной работе и инновациям  
ФГБУ ЦПО РМАНПО Минздрава России,  
кандидат медицинских наук

  
\_\_\_\_\_ К.Б. Мирзаев

« 01 » \_\_\_\_\_ 2022 г

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Чернышевой Марии Борисовны «Клиническая характеристика, медико-социальная значимость и профилактика медикаментозно-обусловленной брадикардии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

### Актуальность темы

Вопрос безопасности фармакотерапии становится все более актуальным во всем мире. Это связано с доступностью для специалистов практического здравоохранения современных высокоактивных лекарственных средств, нерациональным применением лекарственных препаратов (ЛП), а также наличием некачественных и фальсифицированных ЛП.

В среднем, распространенность госпитализаций в связи с нежелательными реакциями (НР) при применении ЛС среди жителей развитых и развивающихся стран оценивается в 6,3 (3,3–11,0%) и 5,5% (1,1–16,9%) соответственно. Наиболее часто у пациентов наблюдаются реакции со стороны центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. Ввиду высокой актуальности и в ряде случаев жизнеугрожающего характера осложнений фармакотерапии был даже введен специальный термин — лекарственно-индуцированное заболевание (в англоязычной литературе — drug-induced disease), под которым

подразумевается НР, которая повышает смертность и/или заболеваемость и/или является причиной возникновения клинических проявлений, требующих обращения пациента за медицинской помощью или госпитализации.

Некоторые пациенты в большей степени предрасположены к развитию лекарственно-индуцированных заболеваний в связи с наличием у них ряда факторов риска. Пожилой и старческий возраст является одним из главных факторов риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний. У пожилых пациентов НР при приеме одного ЛС возникают приблизительно в 10% случаев, а при приеме свыше 10 ЛС - практически в 100% случаев, при этом наблюдается увеличение летальности до 10%.

Актуальность темы диссертационного исследования Чернышевой М.Б. обусловлена наличием серьезных предпосылок к развитию медикаментозно-обусловленной брадикардии (МОБ) в современной клинической практике: (1) высокой частотой распространения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), (2) многокомпонентной терапией ССЗ, включающей несколько групп пульсурежающих ЛП, (3) поражением ССЗ, в основном, лиц пожилого и старческого возраста. Это предопределило целесообразность создания базы данных (регистра) МОБ и анализа на ее основании особенностей возникновения и клинико-демографической характеристики МОБ с последующей разработкой мер по ее профилактике. Кроме того, данная работа была предопределена и запросами регионального практического здравоохранения, регистрирующего рост случаев госпитализации МОБ за несколько лет, предшествующих диссертационному исследованию.

### **Научная и практическая ценность диссертационного исследования**

В диссертации Чернышевой М.Б. впервые в кардиологической практике в качестве объекта изучения в регистре использованы клинические случаи нежелательной лекарственной реакции (НЛР). Оформлено свидетельство о государственной регистрации базы данных №2021620184.

Проблема НЛР, связанной с угнетением проводящей системы сердца, изучалась не для отдельного ЛП, а в комплексе для нескольких фармакологических групп, обладающих этим свойством.

Впервые проведен научный анализ случаев развития клинической картины передозировки ЛП при формальном соблюдении инструкции к ним, проанализированы важнейшие аспекты контроля безопасности применения пульсурежающих ЛП у пациентов с ССЗ.

Приведено научное обоснование превалирования почечного пути выведения у большинства кардиологических пульсурежающих ЛП, доказана важность динамического контроля фильтрационной функции почек и потенциальная возможность неверной оценки безопасности применения кардиологических пульсурежающих ЛП при использовании методов оценки, отличных от указанных в инструкции к конкретному ЛП.

Разработаны рекомендации по профилактике МОБ, адресованные:

1. врачам терапевтам, кардиологам, гериатрам, клиническим фармакологам и др.;
2. профессорско-преподавательскому составу кафедр терапии, внутренних болезней, неврологии, фармакологии, клинической фармакологии медицинских вузов.

Составлено и утверждено Информационно-методическое письмо «О предупреждении медикаментозно обусловленных брадиаритмий в терапевтической, кардиологической и гериатрической практике».

Результаты исследования используются в образовательном процессе на кафедре госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

## **Значимость полученных соискателем результатов для развития медицинской науки**

Разработана методология изучения единого типа НЛР (в данном исследовании это брадикардитическое действие) в комплексе для нескольких групп ЛП, независимо от их механизма действия и показаний к применению.

Обоснована актуальность МОБ в современной клинической практике и необходимость разработки мероприятий по ее профилактике. Установлена клинико-демографическая характеристика случаев МОБ, продемонстрировавшая тяжесть данного состояния, ресурсозатратность ведения пациентов и неблагоприятный прогноз. Показаны этиологические, клинические и прогностические особенности МОБ у пациентов пожилого и старческого возраста, подтвердившие, что МОБ – это проблема, в первую очередь, гериатрических пациентов.

Проведен комплексный анализ развития клинической картины передозировки пульсурежающих препаратов при отсутствии превышения рекомендуемой суточной и/или разовой дозы, продемонстрировавший высокий потенциал суммирования и/или потенцирования пульсурежающего действия нескольких ЛП и вклад сниженной функции почек.

Установлена высокая значимость состояния фильтрационной функции почек и корректного способа ее оценки как факторов безопасности назначения пульсурежающих ЛП.

Составлен и систематизирован список лекарственных препаратов (как кардиологических, так и используемых в других специальностях) с основным или потенциально возможным (в особых условиях) пульсурежающим действием, включая ЛП, зарегистрированные для клинического применения в последние годы.

## **Оформление и содержание работы**

Диссертационная работа изложена на 158 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, основной части из 5 глав

(материалы и методы, результаты и обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и двух приложений.

Во *Введении* изложена актуальность проблемы, корректно сформулированы цель и задачи диссертационного исследования, научная новизна и практическое значение работы.

В Главе «*Обзор литературы*» дана необходимая по объему информация о современном состоянии проблемы многокомпонентной медикаментозной терапии ССЗ и месте МОБ в структуре НЛР. Проанализировано достаточное количество ( $n=222$ ) источников литературы, в том числе иностранных ( $n=144$ ).

*Вторая глава* диссертационной работы посвящена описанию общей характеристики исследования, его материалов и методов. *Критерием включения* клинического случая МОБ в анализ являлся *верифицированный* в стационаре Регионального сосудистого центра случай МОБ. *Критериями исключения* являлись брадиаритмии вследствие острого коронарного синдрома, инфекции, гипотермии, наличие в анамнезе или указание в медицинской документации на клинически значимые электролитные и гормональные нарушения.

Исследование выполнено с достаточной статистической мощностью: проанализировано 34130 случаев госпитализации в Региональный сосудистый центр г. Рязани за три полных календарных года (2014, 2017, 2018), в результате выявлено и включено в регистр 325 случаев МОБ. В качестве критериев исключения справедливо указаны любые острые и хронические состояния, ставящие под сомнение связь брадикардии непосредственно с приемом ЛП.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программного обеспечения StatSoft 10 и Microsoft Excel 2010 на операционной системе Windows 10. Для определения статистической значимости различий между группами по данным переменным проводилось с помощью непараметрических методов: для связанных групп – критерий

Тест Знаков, для несвязанных групп – критерий Манна-Уитни U. Определение статистической значимости различий между группами по качественным признакам проводилось с помощью критерия Пирсона  $\chi^2$ ; при значении в любой ячейке таблицы сопряженности  $<5$  – двусторонним точным тестом Фишера. Объем и качество статистической обработки материала дают основание полагать, что научные результаты, выводы и практические рекомендации обоснованы и достоверны.

*Третья Глава* посвящена изложению результатов пилотной и основной частей исследования. В пилотную часть (продолжительность - 18 месяцев: 01.01.2017-30.06.2018) был включен 191 случай МОБ. Результаты пилотной части подтвердили актуальность проблемы МОБ и необходимость расширения периода включения до трех полных календарных лет (2014, 2017, 2018 гг.).

В основную часть было включено 595 клинических случаев НЛР, потребовавших госпитализации в кардиологический стационар. Ведущее место ( $n=325$ , 54,6%) среди этиологических факторов заняли ЛП с пульсурежающим действием, т.е. случаи МОБ. При этом, зарегистрирован рост абсолютного количества госпитализаций по причине МОБ: в 2,6 раза в 2017 г. по сравнению с 2014 г., в 3,8 раза - в 2018 г. по сравнению с 2014 г. и на 46,5% – в 2018 г. по сравнению с 2017 г. Это сопровождалось ростом доли МОБ среди причин госпитализаций: в 4,3 раза ( $p<0,001$ ) - в 2017 г. по сравнению с 2014 г., в 6,3 раза ( $p<0,001$ ) - в 2018 г. по сравнению с 2014 г. и на 46,2% ( $p=0,001$ ) - в 2018 г. по сравнению с 2017 г.

Продемонстрирована тяжесть клинических проявлений МОБ, высокая потребность в интенсивной терапии, электрокардиостимуляции и значимый уровень госпитальной летальности (до 11,4% – в 2014 г.). Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее  $45 \text{ мл/мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2$  зарегистрировано более чем у половины (57,0%) пациентов, менее  $30 \text{ мл/мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2$  – в каждом третьем случае (31,7%), менее  $15 \text{ мл/мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2$  – в каждом десятом случае (10,4%). В 22,0% случаев пациенты принимали сразу  $\geq 3$  ЛП с

брадикардитическим эффектом, также были выявлены случаи (8,1%) приема  $\geq 4$  таких ЛП.

*Четвертая глава* отражает результаты анализа 227 случаев (69,8% от общей анализируемой когорты пациентов с МОБ), в которых была точно известна доза принятого(-ых) пульсурежающего(-ых) ЛП, что позволило дифференцировать случаи абсолютной и относительной передозировки. В результате, абсолютная передозировка зарегистрирована в 24 из 227 случаев (т.е. всего в 10,6%), тогда как в 9 из 10 случаев имело место развитие клинической картины передозировки ЛП без превышения рекомендуемой разовой и суточной дозы ЛП – так называемая «*относительная*» передозировка.

Более чем 2/3 пациентов накануне госпитализации (длительно или краткосрочно) принимали бета-адреноблокаторы, более половины (54,2%) - одновременно нескольких ЛП, способных подавлять активность проводящей системы сердца.

В *пятой Главе* продемонстрирована высокая значимость состояния фильтрационной функции почек и корректности выбора расчетного метода ее оценки как факторов безопасности назначения ЛП с пульсурежающим действием. Так, 20 из 23 (87,0%) анализируемых кардиологических пульсурежающих ЛП, согласно Инструкции, в большей или меньшей степени зависимы от состояния фильтрационной функции почек. Для 10 из 20 (50,0%) конкретный показатель не указан, для 7 (35,0%) указан клиренс креатинина (формула Кокрофта-Голта), для двух (10,0%) – СКФ (без указания формулы) и еще для одного (5,0%) – креатинин сыворотки. Различия в результатах определения фильтрационной функции почек расчетным способом по формулам Кокрофта-Голта и СКД-ЕРІ достигают 40,0% (у лиц с индексом массы тела  $>40,0$  кг/м<sup>2</sup>). Лица со сниженной СКФ ( $<60$  мл/мин\*1,73 м<sup>2</sup>) имеют более тяжелые клинические проявления (госпитализируются по скорой медицинской помощи в 1,1 раза чаще,  $p=0,005$ , в реанимационное отделение – в 2,35 раза чаще,  $p<0,001$ ). Все

летальные исходы среди пациентов зарегистрированы именно в группе со СКФ <60 мл/мин\*1,73 м<sup>2</sup> (7,1% против 0%, p=0,021).

*Шестая Глава* демонстрирует, что подавляющее большинство (91,8%) пациентов, госпитализированных по поводу МОБ, составили лица пожилого и старческого возраста, т.е. проблема МОБ – не только терапевтическая и кардиологическая, но и гериатрическая. С возрастом в анализируемой когорте пациентов с МОБ снижалась СКФ, что отражает аналогичную динамику в целом в популяции, однако одновременно ухудшался прогноз пациентов при развитии у них МОБ.

Методология исследования и его результаты отражены в 13 рисунках и 29 таблицах, также иллюстрированы двумя клиническими примерами.

*Заключение* обобщает и систематизирует результаты исследования и ключевые моменты их обсуждения, обосновывающие сформулированные далее выводы и практические рекомендации.

*Выводы и практические рекомендации* четко сформулированы, обоснованы и отражают основные результаты выполненного исследования, а также представляют ценность для практического здравоохранения и образовательного процесса медицинских вузов.

По теме диссертации опубликовано 23 печатные работы, в т.ч. 4 статьи в журналах, включенных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России в перечень рецензируемых научных изданий, и 2 статьи – в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов работы**

Результаты и выводы диссертационной работы Чернышевой М.Б. целесообразно использовать в клинической практике кардиологов, терапевтов, гериатров, клинических фармакологов и врачей других специальностей, а также в учебном процессе медицинских вузов.

В настоящее время результаты исследования внедрены как часть учебных программ в образовательный процесс кафедры госпитальной



терапии с курсом медико-социальной экспертизы, кафедры поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; разработано Информационно-методическое письмо «О предупреждении медикаментозно обусловленной брадиаритмии в терапевтической, кардиологической и гериатрической практике» (утверждено МЗ РО №ВХ/11-14451 от 17.12.2019), которое используется в практике медицинских учреждений Рязанской и Липецкой областей (в частности, ГБУ РО «Областной клинический кардиологический диспансер», ГУЗ «Липецкая городская поликлиника №2», ГУЗ «Липецкая городская больница №4 «Липецк-Мед»).

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат в достаточной мере отражает содержание работы и оформлен согласно принятым требованиям. Принципиальных замечаний нет.

### **Заключение**

Диссертация Чернышевой Марии Борисовны на тему: «Клиническая характеристика, медико-социальная значимость и профилактика медикаментозно-обусловленной брадикардии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной автором самостоятельно на высоком научном уровне, содержит решение актуальной научной задачи практического здравоохранения по разработке мер по профилактике медикаментозно-обусловленной брадикардии, что имеет существенное значение для терапии, кардиологии, гериатрии и клинической фармакологии.

Диссертация соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата наук.

Диссертация и отзыв обсуждены и одобрены на заседании кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России «30» мая 2022г (протокол № 43).

Заведующий кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени профессора М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, доктор медицинских наук (3.1.18. - Внутренние болезни), профессор

Остроумова Ольга Дмитриевна

Подпись д.м.н., профессора О. Д. Остроумовой «заверяю»:  
Ученый секретарь  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России  
д.м.н., доцент



Чеботарёва Татьяна Александровна

Информация о лице, утвердившем отзыв ведущей организации:

Мирзаев Карин Бадавиевич,  
кандидат медицинских наук,  
Основное место работы - ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России  
Проректор по научной работе и инновациям

Даю согласие на обработку персональных данных

Подпись кандидата медицинских наук Мирзаева Карина Бадавиевича подтверждаю.

Ученый секретарь  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России  
д.м.н., доцент



Чеботарёва Татьяна Александровна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

125993 г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1  
Тел.: +7 (495) 680-05-99  
Электронная почта: rmaro@rmaro.ru

«01» июня 2022 г.