

ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

Доктора медицинских наук, доцента Кантемировой Бэлы Исмаиловны, профессора кафедры фармакологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России на диссертацию Шалыгина Владимира Андреевича на тему «Оптимизация терапии коморбидной сердечно-сосудистой патологии у пожилых пациентов для профилактики падений: клинические и фармакогенетические аспекты», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.18. – Внутренние болезни (медицинские науки); 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Актуальность темы диссертации

Актуальность темы исследования не вызывает сомнений и обуславливается высокой долей встречаемости падений среди людей старшего возраста. В частности, падения отмечаются в течении года у трети пациентов старше 65 лет и у 60% - старше 75 лет, при этом доля серьезных падений, требующих медицинского вмешательства (и, следовательно, дополнительных расходов), составляет 10%. Данные падения могут приводить к усугублению течения хронических заболеваний пациентов, их травматизации и инвалидизации, служить причиной летальных исходов. Падениям присваивается второе место в мире в качестве причин смертельных разрешений в результате непреднамеренных травм у данной категории пациентов. Всё вышеизложенное определяет их как значимую медико-социальную проблему.

Подчёркивается многофакторность причин развития падений и выделение как немодифицируемых, так и модифицируемых факторов риска. В то время, как использование первых помогает прогнозировать развитие падений, вторых - ко всему прочему, снижать вероятность их развития. В связи с чем, поиск новых и определение возможностей контроля уже существующих факторов риска является актуальной и нужной задачей.

Наибольший интерес для клинической медицины, клинической фармакологии представляют падения, ассоциированные с приёмом лекарственных средств. Среди фармакологических групп, оказывающих влияние на па-

дения, наиболее значимыми являются препараты, используемые для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также психотропные средства.

Этим фактом определяется интерес к когорте пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией, как пользователям, по крайней мере, одной из исследователей представленных групп препаратов.

С позиции фармакогенетики было отмечено увеличение риска развития падений у пациентов, принимающих бензодиазепиновые транквилизаторы, с носительством полиморфизмов *CYP2C9* *2 и *3 по сравнению с пациентами без представленных полиморфизмов. Соответственно, представляется актуальным поиск новых генетических маркеров, ассоциированных с повышенным риском развития падений.

Диссертационная работа Шалыгина Владимира Андреевича посвящена именно такой проблеме: изучению и выявлению клинических и генетических факторов, определяющих риски развития падений у пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией, с целью прогнозирования и предотвращения развития у них падений, что делает данную работу безусловно актуальной. Выбор данной темы диссертационного исследования связан с активным изучением роли проводимой терапии, оценке состояния пациентов и фармакогенетического тестирования как методов, позволяющих достоверно предсказывать развитие падений. Выбор возрастной категории и нозологического состава в изучаемой группе, как и оценка выбранных полиморфизмов *CYP3A4**22, *CYP3A5**3, *CYP2D6**4, *CYP2C19**2, *CYP2C19**3, *CYP2C19**17 обоснованы и логичны.

Таким образом, диссертационная работа Шалыгина Владимира Андреевича является актуальной и имеющей большое научно-практическое значение и перспективность для дальнейших исследований.

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

Автором на защиту выносятся важные положения.

Изолированный фактор полиморбидности, а также наличие у пациента отдельных сопутствующих нозологий, таких как хроническая сердечная недостаточность, хроническая ишемия головного мозга и хроническая бо-

лезнь почек, не увеличивают риск развития падений за счёт более низкого уровня физической активности пациентов. Однако необходима комплексная оценка отдельных нозологических форм, их характера и степени контроля заболевания, например, таких как сахарный диабет, статистически значимо повышающий риск падений, в особенности у пациентов, получающих гипогликемические препараты, что требует мер профилактики падений у пожилых больных с коморбидной сердечно-сосудистой патологией.

У пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией назначение бензодиазепиновых транквилизаторов, а также биспролола, омепразола и гипогликемических препаратов увеличивает риск развития падений, поэтому при проведении лекарственного аудита требуется обращать на них внимание, последние два из которых необходимо включить в списки лекарственных средств, повышающих риски падения. Для препаратов, являющихся предикторами падений: гипогликемических средств, биспролола, пирацетама, омепразола и антибактериальных препаратов цефалоспоринового ряда, помимо общих мер профилактики, существует возможность коррекции дозы и/или депрескрайбинга.

У упавших пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией существуют ассоциативные связи между принимаемыми препаратами и носительством генетических полиморфизмов, таких как: гетерозиготный (GA) генотип полиморфизма *CYP2D6*4* у принимающих бета-адреноблокаторы; гомозиготный вариант по полиморфизму *CYP2C19*2* у принимающих ацетилсалициловую кислоту в кардиоформе; гетерозиготный генотип полиморфизма *CYP2C19*17* у принимающих ингаляционные глюкокортикоиды; а также гетерозиготный генотип полиморфизма *CYP3A5*3* у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом, принимающих гипогликемические препараты, - что позволяет проводить депрескрайбинг у носителей данных полиморфизмов с целью профилактики падений.

Эти положения обоснованы, что отражено в корректных и логичных выводах, а также практических рекомендациях, которые направлены на достижение поставленной цели исследования – разработать подходы к оптимизации комплексной фармакотерапии пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией с целью профилактики развития падений на основе изучения клинических и фармакогенетических фак-

торов. Автором предлагаются соответствующие подходы и приводятся обоснованные аргументы в их пользу.

Результаты диссертационного исследования обсуждены на авторитетных научных мероприятиях, включая XXIV Международную научно-практическую конференцию «Пожилой больной. Качество жизни». г. Москва, 30.09.2019 - 01.10.2019 г.; Научно-практическую конференцию «Лекарственная безопасность и лекарственно-индуцированные болезни» ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России 10.03.2020 г.; XXV Международная научно-практическая конференция «Пожилой больной. Качество жизни». г. Москва, 30.09.2020 - 01.10.2020 г.; VII Ежегодный Всероссийский конгресс посвященный актуальным вопросам клинической фармакологии «Вотчаловские чтения» г. Москва, 20.05.2021 г. Полученные автором результаты внедрены в практику отделений ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №2 ДЗМ» и ФГБУ ФНКЦ ФМБА России и используются в учебной программе кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

По теме диссертации Шалыгина В.А. опубликовано 18 печатных работ, из них 10 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Российской Федерации для опубликования материалов научных исследований.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Комплексный подход к исследованию, современный и высокий методический уровень диссертационной работы Шалыгина В.А., выверенная статистическая обработка данных позволяют с уверенностью говорить о достоверности полученных результатов. Высказанные автором оценки, проведенный анализ данных, выводы, практические рекомендации убедительно обоснованы, подтверждаются количественными характеристиками и современными статистическими методами с использованием соответствующего программного обеспечения.

Достоверность полученных результатов обеспечивается достаточным объемом выборки, а также использованием в работе современных, соответствующих цели и задачам, методов исследования, тщательным статистическим анализом полученных данных.

Научная новизна диссертационного исследования состоит в том, что автором проведен комплексный анализ возможности прогнозирования развития падений с упором как на уже имеющиеся методы (опросники), так и с помощью оценки фармакотерапии и имеющейся у пациента коморбидной патологии. С использованием методов описательной статистики и при построении прогностических математических моделей, автором доказано что наличие сопутствующего сахарного диабета, как и использование ряда лекарственных средств – бисопролола, бензодиазепиновых транквилизаторов, омепразола, гипогликемических средств, пирацетама и цефалоспоринов ассоциированы с повышенным риском развития падений. Показано преимущество комплексной оценки рисков.

Впервые проведено фармакогенетическое тестирование и сравнительная оценка генов кодирующих систему биотрансформации лекарственных средств цитохрома P450, по полиморфизмам *CYP3A4*22*, *CYP3A5*3*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17*, *CYP2D6*4* в ассоциации с падениями у пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией, в том числе с помощью методов машинного обучения путём построения прогностических логистических моделей. Выявлены фармакогенетические ассоциации с падениями при наличии соответствующей терапии - гетерозиготный (GA) генотип полиморфизма *CYP2D6*4* у принимающих бета-адреноблокаторы; гомозиготный вариант по полиморфизму *CYP2C19*2* у принимающих ацетилсалициловую кислоту в кардиоформе; гетерозиготный генотип полиморфизма *CYP2C19*17* у принимающих ингаляционные глюкокортикоиды; а также гетерозиготный генотип полиморфизма *CYP3A5*3* у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом, принимающих гипогликемические препараты. Установлено, что носительство гетерозиготного генотипа («AG») полиморфизма *CYP2C19*2* может играть роль предиктора падений у пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией.

Несомненна и практическая значимость работы, так как автором сформулированы конкретные и обоснованные практические рекомендации, в частности такие: для уменьшения рисков развития падений пациентам старше 65 лет с коморбидной сердечно-сосудистой патологией необходимо более тщательное проведение лекарственного аудита с целью оптимизации фармакотерапии - выявления лекарственных средств, ассоциированных с повы-

шенным риском развития падений, и их последующая отмена или назначение минимально эффективной дозы. В частности, осторожности назначения требуют такие препараты, как бисопролол, бензодиазепиновые транквилизаторы, гипогликемические препараты, омепразол, цефалоспорины, пирацетам.

Шалыгин В.А. провел продуманное, выполненное на высоком методическом уровне исследование, в котором он выявил клинические предикторы развития падений, что в свою очередь позволит снизить риски их возникновения. Такой подход и полученные автором результаты имеют безусловную значимость для науки и практики, что делает данное диссертационное исследование ценным вкладом в изучение проблематики падений.

Оценка содержания диссертации

Работа Шалыгина В.А. написана в классическом стиле, изложена на 155 страницах, состоит из введения, четырех глав («Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты фармакоэпидемиологического исследования и их обсуждение», «Результаты фармакогенетического исследования и их обсуждение»), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы и приложений. Диссертация хорошо иллюстрирована, содержит 46 таблиц и 39 рисунков. Список литературы включает 129 источников, из них 59 отечественных публикаций и 70 зарубежных работ.

Во *введении* диссертации проведено тщательное обоснование актуальности темы проведенного исследования, на основании которой логично сформулированы цель и задачи, научная новизна, практическая значимость работы, определены положения, выносимые на защиту.

В *обзоре литературы*, построенном логически грамотно, последовательно оценивается медицинская проблема старения, представляются общие сведения по частоте встречаемости и последствиям падений среди данного контингента. Отдельно рассмотрен факт лекарственно индуцированных падений, вклад в их генез фармакогенетического аспекта метаболизма лекарственных средств. Автором также проведен тщательный анализ отечественной и зарубежной литературы по теме перспектив проведения депрескрабинга в качестве способа оптимизации фармакотерапии с целью профилактики её осложнений, в том числе падений. Автор отмечает, что несмотря на име-

ющиеся публикации в области прогнозирования и предупреждения развития падений проблема остаётся нерешенной, что безусловно, подчеркивает актуальность диссертационного исследования.

В главе *«Материалы и методы исследования»*, содержится достаточно полная характеристика обследованных больных, описаны использованные автором современные высокоинформативные методы исследования и распределения больных по группам, что свидетельствует о полном понимании автором цели исследования и стремлении наиболее грамотно решить поставленные задачи. Автор самостоятельно сформировал дизайн исследования, определил методологический подход к решению поставленных задач и необходимые для этого инструменты. Описаны критерии включения, исключения, также дана подробная характеристика пациентов, обследованных на первом и втором этапе исследования, с подробным указанием всех исходных данных и использованных методов. Основу исследования составили пациенты старше 65 лет с коморбидной сердечно-сосудистой патологией, находящиеся на лечении в многопрофильном стационаре, средний возраст которых составил $83,3 \pm 7,2$ года для клинического исследования и $85,6 \pm 5,8$ для фармакогенетического исследования.

Методы исследования, применяемые в работе современны и выполнены на сертифицированном медицинском оборудовании, включают исчерпывающие общеклинические методы, верифицированные международные опросники («Falls Risk Status»; «IPAQ-SF»; «MMSE», тест Ходжкинсона, шкала падений Morse), методику генотипирования полиморфных маркеров *CYP3A4*22*, *CYP3A5*3*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17*, *CYP2D6*4*. Статистическая обработка полученных данных проведена автором на высоком профессиональном уровне, что обеспечивает достоверность полученных результатов и выводов.

Часть исследования где представлены *«Результаты исследования»*, разбита на 2 главы и логично написана в полном соответствии поставленными целью и задачами.

В *третьей главе* представлены результаты фармакоэпидемиологического исследования, проведен тщательный анализ и сравнение всех полученных данных. Описаны и сопоставлены клиническо-демографические харак-

теристиках пациентов среди сравниваемых групп, подробно проанализирован представленный нозологический состав, используемая фармакотерапия с отражением групп лекарственных средств, повышающих риски развития падений и не входящих в данную категорию, отражены результаты опросников. Представленные результаты обосновываются с помощью методов описательной статистики, которые впоследствии логично проверятся при построении прогностических математических моделей с использованием метода логистической регрессии. В обсуждении проводится сравнение полученных данных с уже имеющимися в научной литературе.

В *четвёртой главе* представлены результаты фармакогенетического исследования. Описаны характеристики исследуемых групп, представлены результаты генотипирования и их сравнения. Проведён тщательный поиск различий в подгруппах согласно принимаемой терапии. Представлены выявленные прямые и опосредованные зависимости. Проведена попытка построения логистической модели, что может послужить основой для будущих исследований. В обсуждении проведены аналогии и уже имеющимися работами российских и зарубежных авторов.

Диссертация иллюстрирована в достаточной степени, представлено необходимое количество наглядных таблиц и рисунков, что улучшает восприятие информации.

Выводы и практические рекомендации сформулированы четко, понятно и логично вытекают из основных научных положений, соответствуют цели и задачам исследования.

В целом диссертация производит положительное впечатление. Изложение обладает целостностью и завершенностью. Работа написана хорошим литературным языком. Принципиальных критических замечаний к работе нет. Интерес исследователя к этой проблеме позволяет надеяться на то, что автором будет продолжено изучение проблематики падений и приведёт к созданию полноценных систем прогнозирования падений у пациентов, внедрённых в системы поддержки принятия решений.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат составлен по общепринятой форме, полностью отражает основные положения работы, соответствует содержанию, идеям и выводам, сформулированным в диссертации, оформлен в соответствии с требованиями «Положения о порядке присуждения ученой степени» ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

Замечания по работе. Имеются отдельные стилистические неточности и опечатки. Указанные замечания не снижают значимости полученных результатов и не влияют на общую положительную оценку диссертационного исследования В.А. Шалыгина.

Вопросы.

1. Как Вы можете объяснить увеличение риска падений при приеме омепразола?
2. Как Вы считаете, каким образом можно добиться широкой имплементации результатов Ваших исследований в практическое здравоохранение?
3. Чем Вы можете объяснить более низкий риск падений при приеме метопролола по сравнению с пациентами, принимающими бисопролол?

Заключение

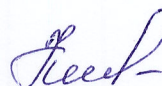
Таким образом, диссертационная работа Шалыгина Владимира Андреевича на тему «Оптимизация терапии коморбидной сердечно-сосудистой патологии у пожилых пациентов для профилактики падений: клинические и фармакогенетические аспекты» является самостоятельной, завершенной научно – квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи – повышение безопасности лечения пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией путём предупреждения развития падений и оптимизации фармакотерапии для снижения вероятности их возникновения, реализуя принцип персонализированного подхода, что имеет существенное значение для современной практической медицины.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Шалыгина Владимира Андреевича полностью соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а ее автор заслуживает присуждения искомой

ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.18. – Внутренние болезни (медицинские науки); 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Оппонент

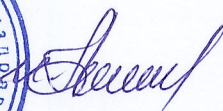
доктор медицинских наук (3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки))
доцент, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет»
Минздрава России, профессор кафедры фармакологии лечебного факультета



Кантемирова Б.И.

Подпись д.м.н., доцента, профессора кафедры Кантемировой Бэлы Исмаиловны заверяю:

Начальник управления кадров
и делопроизводства ФГБОУ ВО
«Астраханский государственный
медицинский университет»
Минздрава России



Антонова И.В.

«30» октября 2023 года

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д.121 Тел.: 8 (8512) 66-94-80. E-mail: post@astgmu.ru