

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора медицинских наук, доцента, руководителя отдела
фундаментальных и клинических проблем тромбоза при
неинфекционных заболеваниях ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр терапии и профилактической медицины»
Минздрава России Явелова Игоря Семеновича о диссертации
Дё Валерии Анатольевны «Персонализация антитромботической
терапии пациентов с ишемической болезнью сердца и неклапанной
фибрилляцией предсердий», представленную на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук по специальностям:**

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки) и

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертации. Сердечно-сосудистые заболевания широко распространены и являются ведущей причиной смертности и инвалидизации в Российской Федерации. Сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) и фибрилляции предсердий (ФП) указывает на особенно высокие риски неблагоприятного течения и исходов заболевания. Такие больные нуждаются в одновременном предотвращении тромботических и тромбоэмболических осложнений и часто нуждаются в комбинированной (обычно двойной) антитромботической терапии с использованием перорального антикоагулянта и антиагреганта, что сопряжено с повышенным риском кровотечений. В двойной антиагрегантной терапии с использованием двух антиагрегантов нуждаются и многие категории больных с ИБС (в частности, недавно перенесшие острый коронарный синдром и/или коронарное стентирование). Поэтому поиск факторов риска кровотечений, потенциально способных повысить точность их прогнозирования и стать возможной мишенью терапевтических вмешательств, является важнейшей клинической задачей, решение которой крайне важно для индивидуализации

(персонификации) антитромботического лечения. Среди них – особенности лекарственной терапии, включающие фармакокинетические особенности лекарственных средств. В частности, наиболее частым компонентом двойной антитромботической терапии является клопидогрел, метаболизм которого связан с особенностями функционирования изофермента цитохрома P450 2C19. Несмотря на многочисленные исследования в этой области, многое остается неясным и требует дальнейшего изучения.

В диссертации Дё В.А. детально проанализированы особенности лекарственной терапии у стабильных больных с сочетанием ИБС и ФП неклапанной этиологии, проведено сопоставление больных ИБС с наличием и отсутствием ФП неклапанной этиологии, получающих двойную антитромботическую терапию с использованием клопидогрела, по многим клиническим и инструментальным параметрам, включая особенности когнитивного и психического статуса, определена связь изученных параметров с наличием кровотечений, детально охарактеризована роль минимальной остаточной концентрации клопидогрела в крови и полиморфизмы генов цитохрома 2C19. Соответственно, ее актуальность сомнений не вызывает.

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

Работа выполнена по хорошо разработанному протоколу на большом клиническом материале, достаточном для выявления искомых закономерностей. В ретроспективной части исследования изучено 187 историй болезни, в проспективной части участвовало 150 пациентов.

Цель сформулирована ясно, задачи вытекают из поставленной цели. Методы обследования современные, информативные, полностью соответствуют цели и задачам изучения. Методы статистической обработки соответствуют задачам изучения и характеру первичного материала. Полученные результаты детально изложены и хорошо обсуждены. Выводы и практические рекомендации вытекают из полученных результатов и их обсуждения.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций.

В диссертации комплексно изучены различные факторы, связанные с возникновением кровотечений на фоне антитромботической терапии.

В ретроспективной части исследования детально проанализированы особенности медикаментозной терапии у стабильных больных пожилого и старческого возраста с сочетанием ИБС и неклапанной ФП, оценено ее соответствие современным критериям.

В проспективной части работы у стабильных больных с ИБС, получающих двойную антитромботическую терапию, включающую клопидогрел, с наличием и отсутствием неклапанной ФП, сопоставлены многочисленные клинические особенности, лечение, результаты современного ультразвукового исследования сердца, когнитивные особенности, наличие и выраженность тревоги и депрессии, а также качество жизни. Изучены также отдельные фармакокинетические параметры клопидогрела и полиморфизмы генов цитохрома *2C19*. Детально проанализирована структура кровотечений и все указанные выше факторы сопоставлены у больных с наличием и отсутствием кровотечений.

В итоге было выявлено, что у 70% пациентов пожилого и старческого возраста с сочетанием ИБС и ФП отсутствуют назначения необходимых антикоагулянтных лекарственных средств. Впервые проведена оценка когнитивного и психического статуса у пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий во взаимосвязи с риском геморрагических осложнений. Обнаружено, что у пациентов с кровотечением медиана итогового балла по шкале депрессии Гамильтона была выше, качество жизни ниже, а когнитивное функционирование было лучше, согласно результатам теста Word-List Recall, части А теста последовательных соединений, краткой шкалы оценки психического статуса. Продemonстрировано, что носительство аллеля *CYP2C19*17* (генотипы *CYP2C19*1/*17* и *CYP2C19*17/*17*) оставалось статистически значимо связано с повышенным риском развития

кровотечений после поправки на возраст и факт приема нестероидных противовоспалительных препаратов.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати. По теме диссертации опубликовано 8 статей и 2 тезисов в рецензируемых журналах из Перечня ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, из них 1 статья и 2 тезисов в журналах, включенных в международные реферативные базы SCOPUS и/или Web of Science.

Оценка содержания диссертации. Работа Дё В.А. написана в классическом стиле, изложена на 264 страницах, иллюстрирована 110 таблицами. Состоит из введения, 5 глав (обзор литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов и обсуждения полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, 2 приложений (данные литературы о рисках кровотечений, связанных с полиморфными вариантами гена *CYP2C19*, опросники и шкалы) и библиографического списка использованной литературы. В общем заключении отражены наиболее важные теоретические и практические результаты диссертации. Список литературных источников насчитывает 416 источника, из которых 48 отечественных и 368 зарубежных. Материал в работе изложен лаконично, логично и последовательно.

Во введении диссертации хорошо обоснована актуальность темы проведенного исследования, на основании которой сформированы цель и 6 задач.

В обзоре литературы представлен подробный анализ исследований, посвященных теме диссертации. Изложение ясное и логичное. Характер изложения свидетельствует о хорошем владении материалом.

В главе «Материалы и методы исследования» детально представлена информация о ходе изучения и базовых характеристиках изученных больных.

Результаты изложены очень подробно, последовательно, ясно и логично. Главы хорошо иллюстрированы таблицами, что улучшает восприятие информации.

Обсуждения детальное и логичное. Анализ собственных данные и их сопоставления с известными данными отличаются тщательностью и последовательностью. Характер изложения указывает на хорошо развитые аналитические способности автора.

Выводы и практические рекомендации сформулированы ясно, логично, вытекают из результатов и их обсуждения, соответствуют цели и задачам исследования.

Принципиальных замечаний к диссертации нет.

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.

Заключение. Таким образом, диссертация Дё Валерии Анатольевны «Персонализация антитромботической терапии пациентов с ишемической болезнью сердца и неклапанной фибрилляцией предсердий», является оригинальной самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи, связанной с необходимостью повышения безопасности комбинированной антитромботической терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе в сочетании с неклапанной фибрилляцией предсердий, что имеет существенное значение для клинической фармакологии и ведения пациентов в клинике внутренних болезней.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Дё Валерии Анатольевны полностью соответствует

