

ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

Доктора медицинских наук, профессора Дворецкого Леонида Ивановича профессора кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 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

В настоящее время, по данным ВОЗ в мире ежегодно происходит более 37 миллионов падений с серьёзными последствиями, требующих медицинской помощи, из которых около 684 тыс. со смертельным исходом. Причем большая часть смертельных исходов приходится на людей старше 65 лет. ВОЗ присваивает падениям второе место в мире, как причинам смерти в результате непреднамеренных травм и несчастных случаев у данной категории пациентов. Таким образом, актуальность темы исследования очевидна, а интерес автора к ней оправдан.

Учитывая многофакторность рисков развития падений и разделение их на группы модифицируемых и немодифицируемых факторов риска, особый интерес, с точки зрения науки и клинической медицины, вызывают падения, ассоциированные с приёмом лекарственных средств. Так как препараты, используемые при лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также психотропные препараты, согласно проведённым ранее исследованиям, уже показали себя наиболее опасными в отношении падений среди других фармакологических групп, то выбор автором контингента исследуемых пациентов вполне обоснован.

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. А с учётом активного роста интереса к персонализированной медицине обоснована целесообразность поиска новых генетических маркеров, ассоциированных с риском развития падений. Логичен выбор полиморфизмов системы цитохрома *CYP3A4**22, *CYP3A5**3, *CYP2D6**4, *CYP2C19**2, *CYP2C19**3, *CYP2C19**17, как отвечающих, прежде всего, за медленный метаболизм.

Особенностью данной работы является всесторонний подход к изучению способов прогнозирования и выявления предикторов развития падений с целью дальнейшей оптимизации лечения пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией и предотвращения развития у них падений. Таким образом, все вышеизложенное определяет безусловную актуальность темы представленной диссертационной работы Шалыгина Владимира Андреевича.

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

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций работы Шалыгина Владимира Андреевича не вызывает сомнений при тщательном ознакомлении с материалами и методами проведённого двухэтапного исследования. Изложенные в диссертации выводы и рекомендации основаны на глубоком анализе современной научной литературы, данных предшествующих исследований по теме диссертации, достаточном объёме клинического материала, а также использованием в работе современных, соответствующих цели и задачам, методов исследования, тщательным статистическим анализом полученных данных.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций обеспечена достаточностью первичного материала, тщательностью его качественного и количественного анализа.

Автор диссертации четко сформулировал цель и задачи исследования. Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в

диссертации, соответствуют поставленным целям и задачам, опираются на результатах, полученных в ходе корректно-проведенного исследования.

Практические рекомендации о возможности прогнозирования развития падений с использованием комплексного подхода и способов снижения рисков развития падений сформулированы на основе данных, полученных в ходе исследования.

Выводы и практические рекомендации диссертационной работы логичны, обоснованы и четко сформулированы, имеют научно-практическое значение. Автор непосредственно участвовал во всех проведенных исследованиях на каждом этапе работы.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Выполненное исследование строится на принципах фармакоэпидемиологического и фармакогенетического исследований, включает в себя, соответственно, 2 части. Выводы и практические рекомендации корректны и логичны, 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 факторов.

Проведённый комплексный подход исследования, современный и высокий методический уровень диссертационной работы Шалыгина В.А., выверенная статистическая обработка данных с использованием адекватных методов, выполненных с помощью программ IBM SPSS Statistics 20 и Microsoft Excel 2016, позволяют с уверенностью говорить о достоверности полученных результатов.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. С использованием методов описательной статистики и при построении прогностических математических моделей автором обнаружено, что

использование ряда лекарственных средств – бисопролола, бензодиазепиновых транквилизаторов, омепразола, гипогликемических средств, пирацетама и цефалоспоринов, как и факт наличия сопутствующего сахарного диабета ассоциированы с повышенным риском развития падений у пожилых коморбидных пациентов с сердечно-сосудистой патологией. При этом показано преимущество комплексной оценки рисков.

В диссертационной работе Шалыгина В.А. 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.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Результаты выполненной диссертационной работы, выводы и практические рекомендации имеют непосредственный выход в клиническую практику. Уникальность работы заключается в разработанном на основе математического моделирования комплексном расширении способов прогнозирования развития падений у пожилых пациентов, в том числе с использованием валидизированных методов оценки когнитивного статуса, физической активности и риска падений, оценки нозологического состава сопутствующих патологий пациента и степени их контроля принимаемой фармакотерапией, что позволит оптимизировать лечение и даст возможность автоматизировать процесс поддержки принятия врачебных решений, внедрив его в реальную медицинскую практику.

Обнаруженные ассоциации с развитием падений при использовании ряда препаратов – бисопролола, бензодиазепиновых транквилизаторов, омепразола, гипогликемических средств, пирацетама и цефалоспоринов, позволит по-новому переосмыслить безопасность проводимого лечения. Кроме

того, полученные результаты, дополняют способы снижения риска развития падений путём комплексного подхода к их предотвращению, в том числе с использованием методов коррекции получаемой фармакотерапии в виде назначения минимально эффективных доз или проведения депрескрабинга препаратов, ассоциированных с повышенным риском развития падений.

Выявленные Шалыгиным В.А. клинические и фармакогенетические закономерности и предикторы развития падений позволят стать основой для дальнейших более глубоких исследований проблемы лекарственно-индуцированных падений с перспективой полноценного решения комплексной проблемы падений у пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией.

Проведённое Шалыгиным В.А. на высоком методологическом уровне исследование определяет полученные результаты в качестве значимых для науки и практики, и является серьёзным вкладом в изучение и разрешение проблемы падений у пожилых пациентов.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Шалыгина Владимира Андреевича, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, полностью соответствует паспортам научных специальностей 3.1.18. – Внутренние болезни (медицинские науки); 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Полнота освещения результатов диссертации в печати

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. Результаты диссертационного исследования обсуждены на авторитетных научных мероприятиях – международных и всероссийских научных конференциях.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Шалыгина В.А. написана в традиционном стиле, представлена на 155 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Диссертация хорошо иллюстрирована, содержит 39 рисунков и 46 таблиц. Библиографический список представлен 129 позициями, из них 70 зарубежных и 59 отечественных публикаций.

Во *введении* обоснована актуальность темы, представлены цель и задачи, отражена научно-практическая значимость исследования, изложены основные положения, выносимые на защиту, приведены сведения об апробации.

Первая глава представляет с собой библиографический обзор и содержит анализ современной зарубежной и отечественной литературы, в которой последовательно и логически проводится представление и оценка медицинской проблемы старения и падений, представляются фармакогенетические аспекты метаболизма лекарственных средств и их ассоциация с падениями, а также проводится оценка перспектив депрескарайбинга в качестве способа по оптимизации лечения. Логично и грамотно отражены причины повышенной частоты развития падений у пожилого населения, отражен многофакторный генез их развития, отдельно отмечен аспект лекарственно индуцированных падений. Грамотно и последовательно оценивается медицинская проблема старения, представляются общие сведения по частоте встречаемости и последствиям падений среди данного контингента. Автором отмечен нерешённый статус проблемы прогнозирования и предотвращения развития падений, что безусловно обосновывает выбор цели исследования и подчёркивает актуальность проведённого исследования.

Вторая глава диссертации «Материалы и методы исследования», подробно и четко отражает материалы и методы, в которой описаны общая структура исследования, критерии включения и исключения (невключения), способы формирования исследуемых выборок, их характеристики, подробно разъяснены использованные методики исследования, его этапы, методы статистической обработки материала.

Представленный дизайн исследования определяет методы, способствующие достижению поставленной цели, которые соответствуют современным критериям и включают общеклинические методы, оценку состояния пациентов по международным верифицированным опросникам (психометрическим шкалам), современную методику генотипирования исследуемых полиморфизмов (*CYP3A4*22*, *CYP3A5*3*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17*, *CYP2D6*4*). Для обработки полученных данных использовались общепринятые актуальные статистические методики обеспечивающие достоверность проведённых расчётов, полученных результатов и выводов. Однако кроме методов описательной статистики для оценки параметрических и непараметрических данных использовались и более сложные статистические методы - непараметрический аналог одно- и многофакторного дисперсионного анализа: анализ Крускала-Уоллиса, а также логистический регрессионный анализ для построения прогностических математических моделей.

Собственные «*Результаты исследования*» логично представлены 2 главами в соответствии с этапами проведённого исследования и сочетаются с поставленными задачами.

В **третьей главе** представлены результаты и обсуждение фармакоэпидемиологического исследования. Автором отражены данные сравниваемых групп и их оценка по нозологическому составу, по принимаемой лекарственной терапии, по результатам полученным согласно опросникам, по наличию либо отсутствию вспомогательных средств передвижения, проводится поиск предикторов развития падений у пожилых

людей с коморбидной сердечно-сосудистой патологией. Тщательно расписаны полученные результаты, которые обосновываются, как классическими методами описательной статистики, так и с помощью построения математических прогностических моделей. В обсуждении подробно проводится оценка полученных результатов, их логичный и обоснованный разбор, сравнение с имеющимися публикациями.

В **четвёртой главе** представлены результаты и обсуждение фармакогенетического исследования. Автором продемонстрированы результаты генотипирования в исследуемых группах, проведено их статистическое сравнение, как между собой, так и с литературными данными с целью поиска ассоциаций между носительством полиморфизмов генов биотрансформации лекарственных средств и риском развития падений у пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией. Проведён подробный анализ различий в носительстве полиморфизмов генов биотрансформации лекарственных средств в подгруппах пациентов согласно принимаемой терапии с последующей оценкой их ассоциации с падениями. В обсуждении представлена оценка полученных результатов, в том числе в сравнении с уже имеющимися научными публикациями.

Выводы и практические рекомендации логично следуют из полученных результатов выполненного исследования и полностью соответствуют поставленным цели и задачам исследования.

Объем исследования достаточен. Поставленные цели и задачи исследования соответствуют полученным результатам диссертационного исследования. Выводы основаны на статистически достоверных результатах. Практические рекомендации следуют из полученных результатов, конкретны и понятны. В диссертации присутствует достаточное количество иллюстративного материала – таблиц и рисунков, что обеспечивает лучшее и более полное восприятие информации.

Автореферат составлен с соблюдением классической структуры и общепринятым формам, соответствует содержанию работы, выводам и идеям,

сформулированным в тексте диссертации, отражает основные положения диссертационного исследования, оформлен в соответствии с актуальными требованиями ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

Замечания по диссертационной работе

Работа, в целом, производит положительное впечатление, написана хорошим литературным языком, однако в тексте диссертации и автореферата встречаются единичные опечатки и орфографические ошибки. Указанные замечания не являются критическими и принципиальными, и никак не снижают значимости полученных результатов и не влияют на общую положительную оценку диссертационного исследования Шалыгина В.А.

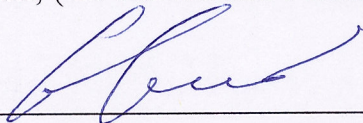
Заключение

Диссертационная работа Шалыгина Владимира Андреевича «Оптимизация терапии коморбидной сердечно-сосудистой патологии у пожилых пациентов для профилактики падений: клинические и фармакогенетические аспекты», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенной и самостоятельной научно – квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны важные теоретические и практические положения. Их совокупность следует расценивать как новое решение одной из актуальных научных задач клинической медицины – повышение профиля безопасности фармакотерапии у пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией путём совершенствования способов прогнозирования и предотвращения развития падений, используя комплексную диагностику, в том числе, опираясь на математические модели и результаты фармакогенетического анализа, а также обеспечения проведения мер профилактики падений как частного, например, проведение фармакологического аудита, так и общего характера, имеющей существенное значение для терапевтов, кардиологов, гериатров и клинических фармакологов.

По актуальности поднятой проблемы, примененному комплексу методов, объёму материала, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Шалыгина Владимира Андреевича соответствует всем требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки); 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, (3.1.29. – Пульмонология (медицинские науки)), профессор,
профессор кафедры госпитальной терапии №2
лечебного факультета
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России, (Сеченовский Университет)

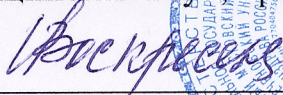


Дворецкий Леонид Иванович

Подпись доктора медицинских наук, профессора Дворецкого Леонида Ивановича заверяю:

Ученый секретарь

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук, профессор



Воскресенская Ольга Николаевна

«27» октября 2023 года



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2. Тел.: 8(495) 609-14-00.
E-mail: rectorat@staff.sechenov.ru