

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор -
проректор по научной работе
РУДН, доктор, профессор,
член-корреспондент РАН



2023 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» о значимости диссертационной работы 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 определяется частотой встречаемости падений в популяции пожилого населения и долей среди них серьезных падений, требующих медицинской помощи и приводящих к травмам, ухудшению качества жизни и, помимо всего прочего, летальным исходам.

Падения носят многофакторный генез. Одним из факторов риска развития падений служат неблагоприятные реакции на лекарственные средства и полипрагмазия. В частности, наиболее значимыми являются препараты, используемые для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и психотропные средства.

С позиции фармакогенетики отмечается увеличение риска развития падений у пациентов, принимающих бензодиазепиновые транквилизаторы, с

носителем полиморфизмов CYP2C9 *2 и *3 по сравнению с пациентами без представленных полиморфизмов.

Таким образом, вопросы о применении лекарственных средств и полипрагмазии среди возрастной категории пациентов старше 65 лет должны рассматриваться более пристально, учитывая клинические и фармакогенетические особенности с целью возможной коррекции фармакотерапии для уменьшения риска падений и вытекающих из них осложнений.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Полученные автором результаты и выводы представляют интерес для научной и практической деятельности, так как обладают научной новизной и ценностью для современной медицины. В диссертационной работе на достаточной выборке и с использованием корректных методов статистической обработки данных показана роль использования бисопролола, бензодиазепиновых транквилизаторов, омепразола, гипогликемических средств в качестве факторов риска развития падений у пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией. Отражено увеличение риска развития падений при наличии у данной категории пациентов сопутствующего сахарного диабета.

Впервые построены эффективные (с общей эффективностью >85%) прогностические математические модели, позволившие выявить либо подтвердить целый ряд предикторов. Среди факторов, способствующих развитию падений отмечены: прием гипогликемических препаратов, пирацетама, цефалоспоринов и количество полученных баллов по шкале Морзе. Среди факторов, ассоциированных с уменьшением вероятности развития падений отмечены: прием бета-адреноблокаторов (причем как объединенной группы, так и группы селективных β_1 -адреноблокаторов), зопиклона, наличие хронической болезни почек, хронической ишемии

головного мозга, увеличение тяжести когнитивных нарушений согласно шкале Ходжкинсона.

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.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов в диссертации

Значение исследования для науки заключается в том, что выявлены новые предикторы развития падений и построены эффективные математические прогностические модели, которые могут послужить основой для совершенствования методов прогнозирования и предотвращения развития падений у пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией.

Выявлены фармакогенетические факторы, ассоциированные с повышенным риском падений, такие как носительство гетерозиготного генотипа по аллельному варианту *CYP2D6**4 (который фенотипически является медленным метаболизатором) у пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией, принимающих бета-адреноблокаторы и способные играть роль предиктора падений у пожилых пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией, в частности носительство гетерозиготного генотипа («AG») полиморфизма *CYP2C19**2 – что может послужить основой для выявления новых фармакогенетических ассоциаций с целью внедрения принципов персонализированной медицины в клиническую практику.

Значение диссертационного исследования для практической деятельности заключается в том, что выявленные нозологии и лекарственные препараты, наличие или приём которых ассоциирован с повышенной

вероятностью развития падений, позволяет проводить комплексную оценку рисков с последующим осуществлением мероприятий, направленных на их снижение (в том числе фармакологического аудита) с целью предотвращения падений. Практическая значимость результатов диссертационной работы подтверждается также внедрением результатов в практику отделений ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №2 ДЗМ» и ФГБУ ФНКЦ ФМБА России.

Таким образом, полученные в диссертационной работе результаты соответствуют поставленным задачам исследования и важны как для научной, так и для практической деятельности.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования могут быть использованы в работе кардиологических, терапевтических и геронтологических отделений стационаров, а также в медицинских организациях первичного звена здравоохранения, в которых проводится лечение пожилых больных с коморбидной сердечно-сосудистой патологией. Согласно рекомендациям автора, возможна оценка риска развития падений с последующим проведением комплексных мер по их предотвращению. К таким мерам можно отнести коррекцию дозы или проведение депрескрабинга препаратов, ассоциированных с повышенным риском развития падений и являющимися их предикторами для снижения вероятности развития падений.

Полученные результаты исследования могут использоваться для дальнейшего изучения возможности прогнозирования и предотвращения развития падений у пожилых пациентов.

Результаты диссертационной работы могут быть использованы в учебной работе клинических кафедр образовательных учреждений, как при подготовке врачей-ординаторов, так и при повышении квалификации или профессиональной переподготовке врачей-терапевтов, кардиологов, геронтологов, врачей общей практики, клинических фармакологов.

Полнота изложения результатов диссертации в научной печати

Материалы диссертационной работы представлены на 10 научно-практических конференциях. По результатам диссертационной работы опубликовано 18 научных работ, из них – 10 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ. Опубликованные работы в полной мере отражают основные положения диссертационной работы, подтверждают обоснованность выводов и практических рекомендаций.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, отражает её основные положения, результаты, выводы и практические рекомендации.

Замечания по работе и вопросы по диссертации:

1. Как Вы можете объяснить причинно-следственную связь увеличения частоты падений у пациентов, принимающих проанализированные Вами лекарственные препараты, в частности антибактериальные препараты из группы цефалоспоринов и ингибитор протонной помпы – омепразол? Обсуждалась ли связь падений не только с сами фактом назначения препарата, но и с заболеванием и его тяжестью, по поводу которого он был назначен.

2. Как Вы можете с фармакокинетической и патофизиологической точек зрения объяснить полученную Вами достоверную разницу в частоте падений между пациентами, получавшими бисопролол и метопролол, несмотря на их единую классовую принадлежность?

3. Учитывался ли синдром хрупкости в качестве ведущего известного фактора, ассоциированного с увеличением частоты падений у коморбидных пациентов, получающих 3 и более лекарственных препаратов?

Принципиальных замечаний по диссертации Шалыгина В. А. нет, однако, хотелось бы отметить, что практическая рекомендация № 4 нуждается в переформулировке, так как в представленном виде в большей степени соответствует выводу или практической значимости.

Заключение

Таким образом, диссертация Шалыгина Владимира Андреевича на тему «Оптимизация терапии коморбидной сердечно-сосудистой патологии у пожилых пациентов для профилактики падений: клинические и фармакогенетические аспекты» является **законченной научно-квалификационной работой**, в которой содержится решение задачи повышения профиля безопасности лечения пожилых больных с коморбидной сердечно-сосудистой патологией путём предупреждения и снижения вероятности развития падений с упором на клинические и фармакогенетические факторы, имеющее существенное значение для специальностей 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки); 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), что соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции от 18.03.2023г.), а ее автор Шалыгин Владимир Андреевич 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).

Настоящий отзыв подготовлен профессором кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», доктором медицинских наук, доцентом Карнаушкиной Марией Александровной и заведующим кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» доктором медицинских наук, профессором Зырянов Сергеем Кенсариновичем, обсуждён и утверждён на совместном заседании кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени В.С. Моисеева и кафедры общей и клинической фармакологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет

дружбы народов имени Патриса Лумумбы», протокол № 0300-43-04/04 от «25» октября 2023 года.

Отзыв составили:

Профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени В.С. Моисеева медицинского института РУДН доктор медицинских наук, доцент (3.1.18. Внутренние болезни)
Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных

М.А. Карнаушкина

Заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии медицинского института РУДН, доктор медицинских наук, профессор (3.3.6. Клиническая фармакология)
Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных



С.К. Зырянов



А.Ю. Абрамов

Директор медицинского института РУДН,
доктор медицинских наук

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (4985) 434-66-82
e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru

Отзыв ведущей организации о значимости диссертационной работы 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).