

ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Зырянова Сергея Кенсариновича на диссертацию Дё Валерии Анатольевны на тему «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), 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертации

Актуальность темы связана с изучением полиморфных вариантов гена *CYP2C19* и их влиянием на риск кровотечений у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), в том числе с фибрилляцией предсердий (ФП), и обусловлена несколькими важными факторами. Во-первых, заболеваемость ИБС остается одной из ведущих причин смертности населения в России, что подчеркивает необходимость поиска новых подходов к диагностике и лечению этого заболевания, а также к оптимизации имеющихся. Во-вторых, рост числа пациентов, получающих антитромботические препараты, увеличивает вероятность развития серьезных нежелательных реакций в виде кровотечений, которые, в свою очередь, способны нести существенное бремя риска неблагоприятных событий, включая фатальные, и диктуют необходимость совершенствования профиля безопасности подобной терапии. Проблеме важности улучшения профиля безопасности антитромботической терапии актуализирует также широко применяемый в современной кардиологии подход в виде назначения нескольких

антитромбоцитарных препаратов или их комбинаций с оральными антикоагулянтами (у пациентов, перенесших острый коронарный синдром, а также имеющих сопутствующую фибрилляцию предсердий), закономерно ассоциирующийся с ещё большим повышением риска геморрагических событий.

Кроме того, необходимо учитывать особенности российской популяции, такие как распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, социально-экономический статус пациентов, доступность медицинских услуг и лекарственных средств. Все эти аспекты требуют разработки адаптированных рекомендаций с использованием индивидуализированного подхода при назначении антитромботических препаратов, учитывающих индивидуальные особенности пациента.

Персонализированное понимание роли генетических факторов, влияющих на фармакологический ответ, может существенно улучшить качество медицинской помощи и снизить риски возникновения осложнений у данной группы пациентов, в связи с чем диссертационное исследование Дё В.А. характеризуется несомненной актуальностью и передовым подходом к изучению проблемы.

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

В диссертации четко поставлена цель и сформулированы задачи исследования, направленные на оценку безопасности клопидогрела в составе двойной антитромботической терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе в сочетании с фибрилляцией предсердий.

Обоснованность полученных результатов обусловлена достаточным количеством пациентов, включенных в исследование (1 этап - 187 историй болезни, 2 этап исследования - 150 пациентов), а их описание логично и последовательно. Для обработки полученных данных были применены корректные методы статистического анализа (включая линейный регрессионный и логистический регрессионный анализ) и современное программное обеспечение (IBM SPSS Statistics Base 26.0), что определило достоверность полученных результатов.

Достаточный объем выборки и всесторонний анализ позволил сделать аргументированные и обоснованные выводы, составить практические рекомендации, базирующиеся на полученных результатах. Автором корректно обоснованы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Представленные таблицы и рисунки логично дополняют текст диссертационного исследования.

Основные положения, материалы и фрагменты диссертации были представлены и обсуждены на конференциях, в том числе всероссийских с международным участием и международном конгрессе: 12 межвузовская конференция молодых врачей-исследователей «Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний» 22.02.2023 г. (г. Москва, РФ); Межвузовская научно-практическая конференция молодых врачей – исследователей «Терапия и полиморбидная патология в практике врача клинических специальностей (памяти профессора А.А. Кириченко)» 19.09.2023 г. (г. Москва, РФ); X форум молодых кардиологов «Движение вверх» 22-23.06.2023 г. (г. Кемерово, РФ); 12 Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» 21.10.2023 (г. Самара, РФ); 22nd European Congress of Internal Medicine 09.03.2024 (г. Стамбул, Турция).

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных автором результатов обосновывается использованием современного клинического (оценка когнитивного и психического статуса, оценка качества жизни (SF-36), оценка полиморбидности с помощью индекса коморбидности Чарлсон), лабораторного (генотипирование по полиморфным вариантам гена *CYP2C19* с применением метода полимеразной цепной реакции с аллельспецифической гибридизацией; определение остаточной равновесной концентрации клопидогрела) и инструментального исследования (эхокардиография с использованием технологии speckle tracking).

Научная новизна диссертационного исследования В.А. Дё не вызывает сомнений, поскольку автором впервые выполнено комплексное изучение возможностей совершенствования профиля безопасности комбинированной (двойной) антитромботической терапии, основанной на клопидогреле, у пациентов с ИБС, в том числе с сопутствующей ФП, на основе фармакогенетического подхода и систематизированном исследовании клинических, демографических, лабораторно-инструментальных факторов, а также роли когнитивного, психического статуса и структурно-функционального ремоделирования миокарда. Важно отметить, что в рамках исследования данные факторы изучались во взаимосвязи между собой и проводилась как ретроспективная оценка геморрагических событий, так и проспективный анализ, что безусловно отличает новизну методологического подхода и ценность полученных результатов.

Автором впервые произведена комплексная оценка риска кровотечений у пациентов с ИБС и ФП и обнаружено, что пациентам с ФП и ИБС в 70% случаях не назначают антикоагулянтную терапию.

Установлено, что у пациентов, получающих двойную антитромботическую терапию, основанную на клопидогреле, кровотечения возникали чаще у носителей *CYP2C19*17* (*CYP2C19*1/*17* и *CYP2C19*17/*17*). Важно отметить, что даже после поправки на сбивающие переменные носительство *CYP2C19*17* (*CYP2C19*1/*17* и *CYP2C19*17/*17* – «быстрые» и «сверхбыстрые» метаболизаторы) представляло собой единственный фактор, статистически значимо ассоциированный с развитием кровотечений. Данная диссертационная работа демонстрирует новые данные о взаимосвязи носительства полиморфных вариантов гена *CYP2C19* с развитием геморрагических осложнений, расширяя понимание механизмов влияния генетических особенностей на возникновение осложнений фармакотерапии.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

По теме диссертации опубликовано 8 статей и 2 тезисов в печатных изданиях, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК), из них 1 статья и 2 тезисов в научных изданиях, входящих в базу данных Scopus/Web of Science.

Оценка содержания диссертации

Диссертация выполнена по общепринятому плану в соответствии с требованиями ВАК, написана корректно, хорошо иллюстрирована. Диссертационная работа изложена на 264 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, методов исследования и характеристики обследованных пациентов, результатов исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, перспектив

дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка литературы, включающего 416 наименований (48 русскоязычных, 368 иностранных), и приложения. Текст проиллюстрирован 110 таблицами.

Актуальность проводимого исследования доступно показана во введении, на ее основании четко сформулирована цель. Задачи исследования соответствуют цели и направлены на ее реализацию.

Обзор литературы в полной мере освещает изучаемую проблему, хорошо структурирован, изложение текста последовательное, логичное. В обзоре литературы подробно освещены действующие современных подходы к прогнозированию кровотечения у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе в сочетании с фибрилляцией предсердий, находящихся на комбинированной антитромботической терапии, и подробно описаны основные достижения современной медицины в области изучения маркеров кровотечений.

Во второй главе автор описывается дизайн исследования, дает исчерпывающую характеристику обследованных лиц, применявшихся методов обследования и статистической обработки данных. Все методы и дизайн исследования являются современными и отвечают поставленной цели и задачам исследования. Количество пациентов, представленных в исследовании, достаточно для статистической обработки материала.

Главы результатов исследования и их обсуждения содержат подробную информацию об этапах проводимого исследования, хорошо иллюстрированы таблицами, что улучшает восприятие текста и результатов. В третьей главе автором изложен анализ структуры сопутствующих заболеваний и лекарственных назначений у пациентов старше 65 лет с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий, включенных в исследование на 1 этапе.

Четвертая глава содержит результаты второго этапа исследования. Автором изложены результаты эхокардиографического исследования с применением методики speckle tracking у пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий, анализа у них когнитивного и психического статуса, а также качества жизни. Кроме того, в данной главе детально изложены аспекты геморрагических осложнений на фоне применения комбинированной антитромботической терапии в виде сочетания клопидогрела с ацетилсалициловой кислотой или ривароксабаном или апиксабаном. В частности, приведена подробная структура кровотечений по данным ретро- и проспективного анализа, рассмотрены значения эхокардиографических параметров, результаты оценки когнитивного статуса, психического статуса и качества жизни в зависимости от факта наличия кровотечений. Обращает на себя систематизированное и логичное представление данных фармакогенетического тестирования и особенностей фармакокинетики клопидогрела у обследованных пациентов, дополненное изучением взаимосвязи фенотипического статуса пациентов по метаболизирующей активности фермента CYP2C19 и наличия кровотечений, а также оценкой возможной взаимосвязи между развитием кровотечений и факторами риска их развития.

В обсуждении автором подробно проанализированы результаты исследования, приводится их сопоставление с имеющимися литературными данными.

Выводы и практические рекомендации, сделанные по результатам диссертационной работы, отражают решение поставленных цели и задач.

В диссертации использован хороший научный стиль изложения материала.

Принципиальных замечаний по диссертационному исследованию нет. Имеется минимальный объем стилистических погрешностей, не влияющих на итоговую оценку выполненной работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат содержит все структурные элементы диссертации в соответствии с требованиями руководящих документов, отвечает содержанию, идеям и выводам, сформулированным в диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Дё Валерии Анатольевны на тему «Персонализация антитромботической терапии пациентов с ишемической болезнью сердца и неклапанной фибрилляцией предсердий», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Остроумовой Ольги Дмитриевны и доктора медицинских наук, доцента Мирзаева Карина Бадавиевича является самостоятельной, завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи – разработка персонализированного подхода к оценке безопасности клопидогрела у пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий с целью повышения безопасности комбинированной антитромботической на его основе у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе в сочетании с неклапанной фибрилляцией предсердий.

Диссертационная работа Дё Валерии Анатольевны соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. в действующей редакции (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г., № 62 от 25.01.2024 г.), а ее автор, Дё Валерия Анатольевна, достойна 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)), профессор,
заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии
ФГАОУ ВО

«Российский университет
дружбы народов
имени Патриса Лумумбы»

Зырянов Сергей Кенсаринович

Подпись доктора медицинских наук, профессора Зырянова Сергея Кенсариновича заверяю:

Ученый секретарь

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы»,
кандидат фармацевтических наук,
доцент



Максимова Татьяна Владимировна

«14» марта 2025 года

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы». 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6. Тел.: +7 (499) 936-87-87. E-mail: rudn@rudn.ru