

ОТЗЫВ

заведующего кардиологическим отделением №2 (для проведения рентгенхирургических методов лечения) с палатами реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, доцента кафедры кардиологии и общей терапии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, главного кардиолога Управления делами Президента РФ, д.м.н., Ломакина Никиты Валерьевича (14.01.05 - кардиология) на автореферат диссертации Мирзаева Карина Бадавиевича «Персонализация антиагрегантной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на основе молекулярных биомаркеров» представленной к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям по специальности(ям): 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология, 14.01.04 - Внутренние болезни.

Представленное диссертационное исследование касается актуальной проблемы эффективности и безопасности антиагрегантной терапии сердечно-сосудистых заболеваний: инфаркта миокарда, инфаркта миокарда в сочетании с фибрилляцией предсердий и ишемического инсульта.

Важной проблемой антиагрегантной терапии является вариабельность ответа на фармакотерапию с развитием резистентности или геморрагических осложнений. В настоящее время недостаточно исследований, посвященный комплексному изучению влияния различных демографических, клинических, генетических, эпигенетических, метаболомных и других «омиксных» маркеров на нарушение ответа на ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов.

Цель и задачи исследования являются адекватными. Исследование хорошо спланировано, включает последовательно проспективную клиническую часть, кросс-секционную клиническую часть, популяционную часть и биоинформатическую часть. Выбор методик и шкал для оценки эффективности и безопасности фармакотерапии является обоснованным. Научные положения, рекомендации и выводы обоснованы, логически вытекают из результатов исследования и соответствуют целям и задачам.

По результатам клинической части исследования выявлены значимые фармакогенетические, фармакоэпигенетические, фармакометаболомные предикторы резистентности к терапии ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов в группах пациентов с острым коронарным синдромом, острым коронарным синдромом в сочетании с фибрилляцией предсердий, ишемическим инсультом. Кроме того, в исследовании выявлены новые генетические биомаркеры риска кровотечений на фоне терапии клопидогрелом и ривароксабаном. Использованный автором в сотрудничестве с лабораторией биоинформатики НИУ «Высшая школа экономики» метод машинного обучения является перспективным способом прогнозирования ответа на ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов.

Автором доказано, что фармакогенетическое тестирование по аллельным вариантам генов CYP2C19, P2Y₁₂, CYP4F2, PEAR1 позволяет прогнозировать

СУР2С19), острым коронарным синдромом в сочетании с фибрилляцией предсердий (гены: СУР2С19, СУР4F2), ишемическим инсультом (ген Р2У12) что позволяет использовать фармакогенетическое тестирование по данным маркерам для прогнозирования эффективности клопидогрела с целью повышения эффективности антитромбоцитарной терапии острого коронарного синдрома, острого коронарного синдрома в сочетании с фибрилляцией предсердий и ишемического инсульта.

Автором выделены основные особенности распространенности фармакогенетических биомаркеров, ассоциированных с нарушением ответа на ингибиторы Р2У12-рецепторов, среди этнических групп Российской Федерации, что позволяет использовать полученные результаты при планировании внедрения персонализированного подхода к антиагрегантной терапии и прогнозировании ее эффективности для разных регионов Российской Федерации.

Автором доказано, что оценка микроРНК-223 и микроРНК-126 в плазме крови позволяет прогнозировать ответ к тикагрелору у пациентов с острым коронарным синдромом, что обосновывает целесообразность использования данных фармакоэпигенетических биомаркеров для прогнозирования антиагрегантного действия тикагрелора с целью персонализации антиагрегантной терапии острого коронарного синдрома и повышения эффективности антиагрегантной терапии.

Автором доказано отсутствие взаимосвязи: уровня активности изофермента СУР3А4 и минимальной равновесной концентрации клопидогрела и тикагрелора с антиагрегантным действием данных ингибиторов Р2У12-рецепторов у пациентов острым коронарным синдромом; носительства фармакогенетических биомаркеров и антиагрегантным действием тикагрелора у пациентов острым коронарным синдромом; уровня плазменных микроРНК и антиагрегантным действием клопидогрела у пациентов острым коронарным синдромом. Полученный отрицательный результат, очень важен с практической точки зрения, так как знание этого факта позволяет избегать необоснованного использования данных методов прогнозирования эффективности антиагрегантной терапии, что подтверждает нецелесообразность использования перечисленных молекулярных биомаркеров для прогнозирования антиагрегантного действия ингибиторов Р2У12-рецепторов.

Автором разработана схема персонализации назначения ингибиторов Р2У12-рецепторов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на основе молекулярных биомаркеров: фармакогенетических, фармакоэпигенетических, фармакометаболических. Применение предложенных схем (моделей), не только обеспечивает персонализированный подход к лечению острого коронарного синдрома и ишемического инсульта, но и позволяет определить потенциально резистентных к терапии пациентов, и, в соответствии с этим, персонализировано подойти к выбору ингибитора Р2У12-рецепторов в каждом конкретном случае, что способствует улучшению результатов лечения и качества жизни пациентов.

Диссертационная работа Мирзаева Карина Бадавиевича «Персонализация антиагрегантной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на основе молекулярных биомаркеров», представленная к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в


доктора медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной крупной научной проблемы, имеющей важное народнохозяйственное значение - обоснован персонализированный подход к фармакотерапии пациентов с сердечно-сосудистой патологией, повышающий эффективность и безопасность лечения, что соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Мирзаев Карин Бадавиевич заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских по специальностям: 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология, 14.01.04 - Внутренние болезни.

Заведующий кардиологическим отделением №2
(для проведения рентггенхирургических методов лечения)
с палатами реанимации и интенсивной терапии
ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой»
Управления делами Президента РФ,
Доцент кафедры кардиологии и общей терапии
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента РФ,
главный кардиолог Управления делами Президента РФ,
д.м.н., (14.01.05 - кардиология)

13 марта 2022  Н.В. Ломакин

Подпись д.м.н., Ломакина Н.В. заверяю




Заместитель главного
врача по кадрам.

121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д.15

Тел. +7 (495) 530-03-95

Email: glavcchp@cchp.ru

