

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, академика РАН, заведующего кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России Петрова Владимира Ивановича на диссертацию 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 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология, 14.01.04 Внутренние болезни.

### Актуальность темы диссертации

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в настоящее время занимают лидирующее позиции среди причин смертности во многих странах мира. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2017 год ежегодно от ССЗ умирает 17,5 миллионов человек в мире или 31 % случаев смерти в процентном отношении. По данным Европейского общества кардиологов за 2019 год (European Society of Cardiology - ESC) в странах членах ESC на ССЗ приходится 3,1 миллион летальных исходов в год. Из них ИБС и инсульт составляют 44% и 21% среди всех причин смерти среди мужчин и 38 % и 26% среди женщин, соответственно. По данным Росстата за 2018 год суммарная смертность от ССЗ в Российской Федерации составляет 856,1 тысячи человек, что составляет 46,8 % от всех причин смертности за указанный год. Из них на ИБС приходится 453,3 тысяч человек, в том числе на инфаркт миокарда 56,9 тысяч, и на цереброваскулярные заболевания 263,6 тысяч человек.

В патогенезе развития инфаркта миокарда, чаще всего, лежат разрыв или эрозия атеросклеротической бляшки, что сопровождается тромбообразованием и дистальной эмболизацией и окклюзией коронарной артерии. Тромбоциты играют важную роль в патогенезе тромботических осложнений: инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта и окклюзии периферических артерий. Антитромбоцитарная терапия, включающая блокатор P2Y<sub>12</sub>-рецептора, является важным компонентом лечения больных с инфарктом миокарда и ишемическим инсультом. Одной из клинических проблем в процессе лечения пациентов с ССЗ является вариабельность ответа на блокаторы P2Y<sub>12</sub>-рецепторов. По данным зарубежных авторов, число больных со сниженным ответом к блокаторам P2Y<sub>12</sub>-рецепторов достигает 20-40%, а доля пациентов, кровотечениями – до 11%. В подобной вариабельности ответа на антиагреганты большое значение придается генетическим, метаболомным и эпигенетическим факторам. Несмотря на



многочисленные исследования в области персонализации фармакотерапии антитромботическими препаратами на основе прогнозирования фармакокинетики на уровне ферментов биотрансформации и транспортеров, вопрос подбора эффективной и безопасной антиагрегантной терапии остается актуальным. Соответственно важное значение имеет изучение новых перспективных маркеров повышения эффективности и безопасности лечения антитромбоцитарными препаратами.

Новым перспективным инструментом персонализации терапии антитромбоцитарными препаратами у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями является исследование эпигенетических маркеров: некодирующих РНК, таких как микроРНК (microRNA) и их роли в регуляции экспрессии генов и прогнозировании эффективности и безопасности лекарственных средств. Перспективным направлением персонализации терапии антитромбоцитарными препаратами может стать также исследование прогностической роли фармакометаболических маркеров, в том числе концентрации лекарственных препаратов и их метаболитов, концентрации эндогенных субстратов изоферментов цитохрома Р-450 и их метаболитов в различных биологических жидкостях.

Таким образом, проблема персонализации антитромботической терапии является недостаточно разработанной и необходимо проводить комплексное исследование, включающее измерение активности изоферментов цитохрома Р450, генотипирование, оценку фармакокинетических и фармакодинамических параметров лекарственного препарата, а также анализ уровня экспрессии генов на основе циркулирующей микроРНК.

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

Диссертационная работа выполнена на современном научно-методическом уровне.

Автором проведено исследование, посвященное усовершенствованию лечения и разработке персонализированного подхода к выбору антиагрегантной терапии, обеспечивающего повышение эффективности и безопасности проведенного лечения у пациентов с острым коронарным синдромом, острым коронарным синдромом в сочетании с фибрилляцией предсердий и ишемическим инсультом. При оценке эффективности и безопасности фармакотерапии использованы шкалы, которые рекомендованы для этих целей в рамках научных исследований. Дизайн исследования подробно описан автором в соответствующем разделе диссертации.

Соискателем сформулирована концепция персонализированного подхода к проведению антиагрегантной терапии ингибиторами P2Y<sub>12</sub>-рецепторов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Выдвинута научная идея создания



персонализированной схемы выбора ингибитора P2Y<sub>12</sub>-рецепторов, в основе которой лежит использование оптимального комплекса молекулярных (фармакогенетических, фармакоэпигенетических, фармакометаболических) биомаркеров, позволяющих в каждом конкретном случае выделять пациентов с высоким риском резистентности к антиагрегантной терапии или риском геморрагических осложнений при остром коронарном синдроме, остром коронарном синдроме в сочетании с фибрилляцией предсердий и ишемическом инсульте.

Полученные результаты, выводы и практические рекомендации базируются на достаточном количестве измерений, выполненных на сертифицированном оборудовании, имеющем свидетельства о поверке, достоверность исследований также подтверждается табличным материалом и рисунками. Разработанные методики валидированы, полученные результаты статистически обработаны, согласно требованиям действующей нормативной документации.

Проработан достаточный объем литературных источников отечественных и иностранных авторов. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, обоснованы, достоверны и логично вытекают из полученных автором экспериментальных данных.

### **Оценка достоверности и новизны результатов исследования**

Автором выявлена высокая вариабельность фармакодинамического ответа пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями различных клинико-нозологических групп, получающих антиагрегантную терапию ингибиторами P2Y<sub>12</sub>-рецепторов, что доказывает существование проблемы недостаточности дифференцированных методов индивидуального прогнозирования ответа на лечение антиагрегантами и методов персонализации фармакотерапии данной группы препаратов при остром коронарном синдроме, остром коронарном синдроме в сочетании с фибрилляцией предсердий и ишемическом инсульте.

Автором доказано, что фармакогенетическое тестирование по аллельным вариантам генов CYP2C19, P2Y<sub>12</sub>, CYP4F2, PEAR1 позволяет прогнозировать резистентность к клопидогрелу у пациентов с острым коронарным синдромом (ген: CYP2C19), острым коронарным синдромом в сочетании с фибрилляцией предсердий (гены: CYP2C19, CYP4F2), ишемическим инсультом (ген P2Y<sub>12</sub>) 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 P2Y<sub>12</sub>-рецепторов, среди этнических групп Российской Федерации, что позволяет использовать полученные результаты при планировании внедрения персонализированного подхода к антиагрегантной терапии и прогнозировании ее эффективности среди различных групп населения Российской Федерации.

Автором доказано, что оценка микроРНК-223, микроРНК-126 и микроРНК-150 в плазме крови позволяет прогнозировать резистентность 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 CYP3A4 и минимальной равновесной концентрации клопидогрела и тикагрелора с антиагрегантным действием данных ингибиторов P2Y<sub>12</sub>-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 P2Y<sub>12</sub>-рецепторов.

Автором разработана схема персонализации назначения ингибиторов P2Y<sub>12</sub>-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 P2Y<sub>12</sub>-рецепторов в каждом конкретном случае, что способствует улучшению результатов лечения и качества жизни пациентов.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Автором разработана схема персонализации назначения ингибиторов P2Y<sub>12</sub>-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 P2Y<sub>12</sub>-рецепторов в каждом конкретном случае, что способствует улучшению результатов лечения и качества жизни пациентов.

Теоретическая значимость диссертационной работы для науки определяется тем, что полученные результаты существенно расширяют границы их применимости не только в области клинической фармакологии, но и в других отраслях медицины и обогащают концепцию усовершенствования помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, способствуют внедрению новых технологий диагностики и персонализированной антиагрегантной фармакотерапии в практику.

Разработанные схемы персонализации антиагрегантной терапии ингибиторами P2Y<sub>12</sub>-рецепторов, являются достоверным, информативным инструментом, определяющим индивидуальный подход к выбору ингибитора P2Y<sub>12</sub>-рецепторов, позволяющего повысить эффективность и безопасность лечения и качество жизни пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Применение схем персонализации антиагрегантной терапии на практике, позволит определить показания к выбору того или иного способа медикаментозной терапии на основе оценки молекулярных биомаркеров, усовершенствовать алгоритмы фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний в каждом конкретном случае и улучшить его результаты. Предложенные схемы персонализации антиагрегантной терапии ингибиторами P2Y<sub>12</sub>-рецепторов, являются основой для разработки «Систем поддержки принятия решения» для клинического фармаколога, терапевта, кардиолога, невролога и могут быть рекомендованы к внедрению в реальную клиническую практику и внесению в соответствующие разделы основной профессиональной образовательной программы подготовки кадров высшей квалификации – программ подготовки кадров в ординатуре по специальностям: «Клиническая фармакология», «Кардиология», «Внутренние болезни», «Неврология».

Применение на практике схем персонализации антиагрегантной терапии, позволит на основе фармакогенетических, фармакоэпигенетических, фармакометаболических биомаркеров определить показания к выбору того или иного способа медикаментозной (антиагрегантной) терапии и на основании этого персонализировано подойти к фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний у каждого конкретного больного.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационное исследование «Персонализация антиагрегантной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на основе молекулярных биомаркеров» соответствует формуле специальности 14.03.06. Фармакология,



клиническая фармакология и областям исследований: п. N 4 «Исследование взаимодействий между организмом и лекарственными средствами, изучение их фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция фармакологических параметров с биологических моделей на человека», п. N 6 «Исследование фармакодинамики лекарственных средств в клинике, включая оценку чувствительности возбудителей, вызывающих различные заболевания у человека, к химиопрепаратам», п. N 7 «Исследование фармакокинетики лекарственных средств у здоровых добровольцев и пациентов», п. N 14 – «Исследование нежелательного действия лекарственных средств, разработка методов их профилактики и коррекции»; п. N 18 – «Разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом их индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности)»; соответствует формуле специальности 14.01.04- Внутренние болезни и области исследований: п. N 4. «Изучение механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов воздействия».

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 23 печатные работы, в том числе: научных статей, отражающих основные результаты диссертации – 23 статьи, из них:

- в изданиях из перечня Университета/ Перечня ВАК при Минобрнауки – 3 статьи.
- в изданиях, включенных в международные базы данных: Scopus – 17 статей.
- обзорных статей – 3.

Результаты диссертационного исследования были представлены в виде устных докладов на научно-практических мероприятиях.

### **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертационное исследование состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, четыре главы результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 300 источников. Работа содержит 34 таблицы и 39 рисунков. Диссертация изложена на 214 страницах печатного текста.

Во введении отражена актуальность темы диссертационной работы, описаны цели и задачи исследования, выделены научная новизна и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава представляет собой подробный обзор отечественной и зарубежной литературы, в рамках которого автором всесторонне освещена



проблема вариабельности ответа на антиагрегантные лекарственные средства и подходам к прогнозированию ответа на лечение с целью повышения эффективности и безопасности фармакотерапии острого коронарного синдрома, острого коронарного синдрома в сочетании с фибрилляцией предсердий, ишемического инсульта. Обзор исчерпывающе излагает проблемы резистентности к антиагрегантам у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Автором подробно проанализирован вклад фармакогенетических, фармакоэпигенетических, фармакометаболомных биомаркеров, а так же этнических особенностей в вариабельность ответа на ингибиторы P2Y<sub>12</sub>-рецепторов. Достаточно подробно освещены противоречия и недостатки проведенных на сегодня исследований, что и послужило основанием для проведения данной работы.

Во второй главе представлено описание дизайна исследования, материалов и методов исследования. Диссертация включает клиническую часть, популяционно-этническую часть и биоинформатическую часть. В клиническую часть исследования включено 467 пациентов. Этническую принадлежность участников популяционно-этнической части исследования устанавливали с помощью метода самоидентификации. Определение минимальной равновесной концентрации тикагрелора, метаболита тикагрелора, клопидогрела и активности системы изоферментов CYP3A4/5 проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс спектрометрической детекцией (ВЭЖХ МС/МС) путем оценки уровней препарата в плазме перед очередной дозой через 5 периодов полувыведения и концентрации 6- $\beta$ -гидрокортизола к концентрации кортизола в утренней моче, соответственно. Прогностическая оценка клинико-демографических, лабораторно-инструментальных фармакогенетических, фармакоэпигенетических и фармакометаболомных параметров эффективности и безопасности терапии ингибиторами P2Y<sub>12</sub>-рецепторов использованы установленные методы статистики (параметрические и непараметрические). Использованные модели машинного обучения для предсказания агрегации и клинических исходов: регрессионной линейной модели, регрессионной модели случайного леса, пуассоновской регрессии, Support Vector, Machine, Random Forest, Gradient Boosting algorithms, CatBoost. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы SPSS Statistics 21.0.

Главы с третьей по шестую отражают полученные автором результаты. Клинико-лабораторная часть работы – посвящена изучению влияния фармакогенетических, фармакоэпигенетических, фармакометаболомных биомаркеров на эффективность и безопасность терапии ингибиторами P2Y<sub>12</sub>-рецепторов, с определением наиболее перспективных молекулярных биомаркеров для использования в схемах персонализированного подхода и прогнозирования эффективности антиагрегантной терапии острого коронарного синдрома, острого коронарного синдрома в сочетании с фибрилляцией предсердий, ишемического



инсульта. Популяционно-этническая – оценке распространенности клинически значимых фармакогенетических биомаркеров среди этнических групп Российской Федерации, для определения приоритетности внедрения фармакогенетического тестирования, обеспечивающего повышение эффективности и безопасности терапии ингибиторами P2Y<sub>12</sub>-рецепторов у пациентов с острым коронарным синдромом, острым коронарным синдромом в сочетании с фибрилляцией предсердий и ишемическим инсультом. Биоинформатическая часть работы – посвящена прогнозированию фармакологического ответа на ингибиторы P2Y<sub>12</sub>-рецепторов методами машинного обучения и разработке схем персонализации, обеспечивающих повышение эффективности и безопасности антиагрегантной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом, острым коронарным синдромом в сочетании с фибрилляцией предсердий и ишемическим инсультом.

В третьей главе изложены результаты оценки вариабельности ответа на P2Y<sub>12</sub> ингибиторы, результаты фармакогенетического исследования по влиянию генетических маркеров на антиагрегантное действие клопидогрела и тикагрелора у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, результаты поискового исследования новых фармакогенетических маркеров риска кровотечения при терапии клопидогрелом у пациентов с ФП и ОКС. Проведена оценка влияния носительства отобранных в исследовании фармакогенетических маркеров на антиагрегантное действие тикагрелора и клопидогрела у пациентов с острым коронарным синдромом, выполнен поиск новых фармакогенетических маркеров развития кровотечений при совместном применении клопидогрела и ривароксабана с применением экзомного секвенирования у пациентов с геморрагическими осложнениями..

В четвертой главе представлены результаты фармакоэпигенетического и фармакометаболического исследования по прогнозированию индивидуального фармакологического ответа при применении ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Оценена возможность фармакоэпигенетических и фармакометаболических биомаркеров прогнозировать индивидуальный фармакологический ответ при применении ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В пятой главе автором представлены частоты носительства клинически значимых фармакогенетических маркеров, ассоциированных с индивидуальными особенностями фармакологического ответа на ингибиторы P2Y<sub>12</sub>-рецепторов, в различных этнических группах Российской Федерации (мультиэтнический фармакогенетический анализ).

В шестой главе обобщены полученные автором результаты и представлены результаты биоинформатического анализа, а так же схема персонализации фармакотерапии при применении ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Алгоритмы биоинформатического анализа



позволяют предсказать смертность от всех причин и уровень остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов острым коронарным синдромом в сочетании с фибрилляцией предсердий, получающих клопидогрел, а также уровень остаточной реактивности тромбоцитов, получающих тикагрелор. Предложенная схема терапии позволяет выявлять пациентов-кандидатов на фармакогенетическое тестирование и персонализированный выбор ингибитора P2Y<sub>12</sub>-рецепторов, в основе которого лежит использование оптимального комплекса клинико-демографических и молекулярных (фармакогенетических и фармакоэпигенетических) маркеров.

Все цифровые данные обработаны с использованием методов современной статистики и достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Работа наглядно иллюстрирована таблицами и рисунками. Представленная работа производит хорошее впечатление и не имеет принципиальных замечаний.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат диссертации адекватно отражает основное содержание диссертационного исследования, полностью соответствует разделам, положениям и выводам диссертационной работы.

#### **Замечания к диссертации**

Принципиальных замечаний к содержанию диссертационной работы не имеется.

#### **Заключение**

Таким образом, 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 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.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН,  
заведующий кафедрой клинической фармакологии  
и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский  
государственный медицинский университет»

Минздрава России

Петров Владимир Иванович

(400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1,

E-mail: [post@volgmed.ru](mailto:post@volgmed.ru), Тел.: +7 (8442) 38-50-05)

(шифр специальности 14.03.06 Фармакология,  
клиническая фармакология)

Дата 14 марта 2022 г

Подпись д.м.н., профессора, академика РАН. Петрова В.И. заверяю:

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор

Михаил Евгеньевич Стаценко



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России)

Адрес: 400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1,

E-mail: [post@volgmed.ru](mailto:post@volgmed.ru),

Тел.: +7 (8442) 38-50-05