

## ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора, доктора медицинских наук (3.1.20. Кардиология) Гиляревского Сергея Руджеровича на диссертацию Гафуровой Нурайсат Магомедовны на тему «Фармакогенетические подходы к дозированию торасемида у пациентов с ХСН», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.20 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

### Актуальность темы диссертационного исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой одно из наиболее распространённых и социально значимых состояний современного здравоохранения. Она является финальной стадией большинства сердечно-сосудистых заболеваний и сопровождается высоким риском госпитализаций, инвалидизации и смертности. Современные достижения в лечении ХСН позволили существенно улучшить прогноз заболевания, однако адекватный контроль симптомов сердечной недостаточности остаётся одной из актуальных задач клинической практики. Диуретическая терапия занимает центральное место в ведении пациентов с ХСН, обеспечивая устранение задержки жидкости, снижение преднагрузки и улучшение клинического состояния. Среди используемых в клинической практике петлевых диуретиков — фуросемида и торасемида — последний отличается более предсказуемым фармакокинетическим профилем и благоприятным влиянием на нейрогормональную активацию. Несмотря на активное развитие персонализированной медицины, фармакогенетические аспекты диуретической терапии остаются недостаточно изученными. Известно, что биотрансформация торасемида связана с активностью изофермента CYP2C9, а транспорт в гепатоциты — с белком OATP1B1, кодируемым геном *SLCO1B1*. Полиморфизмы этих генов способны изменять концентрацию препарата в плазме и возможно влиять на эффективность и

безопасность терапии. Таким образом, исследование влияния полиморфизмов генов *CYP2C9* и *SLCO1B1* на эффективность и безопасность торасемида представляет собой актуальное направление, имеющее практическое значение для персонализации диуретической терапии у пациентов с ХСН.

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

Научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе, являются логическим результатом проведённого комплексного исследования, имеют достаточную степень обоснованности и подтверждены корректно спланированным клинико-фармакологическим исследованием и достоверным статистическим анализом. Исследование носит проспективный наблюдательный характер. В него были включены 68 пациентов обоего пола с подтверждённым диагнозом ХСН. Диагноз устанавливался на основании комплексной оценки анамнеза, клинических данных, результатов ЭхоКГ и определения уровня натрийуретического пептида. Цель исследования сформулирована чётко, поставленные задачи логично вытекают из цели и последовательно решены в ходе работы. Применённые методы обследования и статистической обработки соответствуют современным требованиям и адекватны задачам исследования. Результаты представлены полно, системно и убедительно. Выводы и практические рекомендации основаны на полученных данных и согласуются с целью и задачами исследования. Совокупность представленных материалов свидетельствует о высокой научной и практической значимости работы Гафуровой Нупайсат Магомедовны.

### **Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов**

На достоверность полученных результатов указывают достаточный размер выборки, корректно определённые критерии включения и невключения, продуманный дизайн исследования, а также применение

современных методов статистического анализа. Достоверность данных подтверждается использованием сертифицированного лабораторного и инструментального оборудования, соответствующего установленным нормативным требованиям. Научная новизна исследования заключается в проведении фармакогенетического анализа влияния полиморфизмов генов *CYP2C9* и *SLCO1B1* на эффективность и безопасность торасемида у пациентов с ХСН. Впервые оценена взаимосвязь генетических вариантов, клинико-лабораторных показателей и необходимости эскалации дозы диуретической терапии, выявлены клинико-лабораторные ориентиры для выбора стартовой дозы торасемида. Полученные результаты углубляют понимание клинико-лабораторных предикторов эффективности диуретической терапии и создают предпосылки для персонализированного подхода к лечению ХСН.

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

Научная значимость исследования состоит в комплексной оценке клинических и генетических факторов, определяющих особенности дозирования торасемида у пациентов с ХСН. В работе проведён анализ влияния полиморфизмов генов *CYP2C9* и *SLCO1B1 c.521T>C* на эффективность и безопасность применения торасемида в российской популяции пациентов с ХСН. Установлено отсутствие статистически значимой ассоциации между исследуемыми генетическими вариантами и эффективной дозой торасемида, также генетические полиморфизмы *CYP2C9* и *SLCO1B1 c.521T>C* не оказали значимого влияния на показатели обмена мочевой кислоты и уровень электролитов. Полученные результаты указывают на нецелесообразность рутинного фармакогенетического тестирования данных полиморфизмов при практическом применении торасемида. Отмечена тенденция к более высокой частоте генотипа со сниженной активностью транспортера *OATP1B1* у пациентов, требующих коррекцию диуретической терапии в виде увеличения дозы торасемида или замены на фуросемид, что представляет научный интерес и может служить основой для дальнейших

исследований. Практическая значимость работы состоит в выявлении показателей, обосновывающих выбор дозы торасемида и способствующих повышению эффективности и безопасности терапии торасемидом у пациентов с ХСН.

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

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки). Результаты проведённого исследования соответствуют области исследований, предусмотренных данной специальностью, в соответствии с п. 6 – изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция полученных данных с биологических моделей на человека; п. №9 – изучение взаимодействия лекарственных средств, разработка наиболее рациональных комбинаций при проведении современной фармакотерапии; п. №10 – проведение фармакокинетических исследований; п. №20 – разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (компетентности).

#### **Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных**

По материалам диссертационного исследования опубликовано 5 печатных работ, в том числе 3 оригинальные статьи в рецензируемых научных изданиях, входящих в Перечень ВАК Минобрнауки России, и 2 иные публикации по теме исследования.

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

Диссертационная работа изложена на 125 страницах текста и состоит из введения, трёх глав, содержащих обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований и их

обсуждение, а также выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 24 рисунками. Библиографический указатель включает 180 источников, из них 40 отечественных и 140 зарубежных.

Раздел «Введение» включает в себя основные характеристики работы: актуальность темы исследования, степень её разработанности, цель и задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, методологию и методы исследования, положения, выносимые на защиту, соответствие диссертации паспорту научной специальности, а также сведения о достоверности, апробации и внедрении результатов, личном вкладе автора, публикациях и структуре диссертации.

Первая глава «Обзор литературы» изложена последовательно, хорошо структурирована и отражает современное состояние проблемы ХСН, вопросы диуретической терапии и возможной роли фармакогенетических факторов в её персонализации.

Вторая глава «Материалы и методы» подробно описывает дизайн исследования, характеристику включённых пациентов, методы лабораторной и инструментальной диагностики, а также применённые статистические подходы.

Глава 3 содержит основные результаты проведённого исследования, которые проиллюстрированы таблицами и рисунками. Среди обследованных пациентов с ХСН проведён анализ распределения генетических вариантов генов *CYP2C9* и *SLCO1B1 c.521T>C*, показавший соответствие их частот закону Харди — Вайнберга.

Изучение лекарственной терапии выявило выраженную полипрагмазию: большинство пациентов одновременно получали несколько лекарственных средств, включая препараты — субстраты и ингибиторы фермента *CYP2C9* и транспортного белка *OATP1B1*. У пациентов, которым потребовалась коррекция диуретической терапии (увеличение дозы торасемида или переход на фуросемид), отмечалось достоверно большее количество принимаемых

препаратов по сравнению с пациентами, не нуждавшимися в изменении терапии ( $p = 0,017$ ).

Статистически значимой связи между эффективной дозой торасемида, скорректированной в стационаре, и генотипами *CYP2C9* и *SLCO1B1 c.521T>C* не выявлено. Вместе с тем прослеживалась тенденция к большей частоте генотипа *c.521CC* гена *SLCO1B1* у пациентов, которым требовалась коррекция диуретической терапии в виде увеличения дозы торасемида или замены на фуросемид ( $p = 0,07$ ). Генетические полиморфизмы *CYP2C9* и *SLCO1B1 c.521T>C* не оказали значимого влияния на показатели обмена мочевой кислоты и уровень электролитов. При этом у пациентов, получавших более высокие дозы торасемида, наблюдалось статистически значимое повышение уровня мочевой кислоты ( $p = 0,034$ ), что указывает на дозозависимый характер этого эффекта.

Клинический анализ показал, что у пациентов с недостаточным ответом на терапию торасемидом отмечались более высокие значения СДЛА по ЭхоКГ, уровня NT-proBNP и сывороточного креатинина. На основании ROC-анализа были определены клиничко-лабораторные показатели, позволяющие прогнозировать эффективность диуретической терапии. Показано, что у пациентов с ХСН при ИМТ  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup> ( $p = 0,037$ ) назначение торасемида в дозе 2,5 мг прогнозируется как неэффективное. При СДЛА  $\geq 42$  мм рт. ст. ( $p = 0,01$ ), NT-proBNP  $\geq 1019$  пг/мл ( $p = 0,006$ ) и сывороточном креатинине  $\geq 110$  мкмоль/л ( $p = 0,004$ ) рекомендуется начинать терапию с дозы 10 мг.

В главе «Обсуждение» проведён анализ полученных результатов, дана их интерпретация с учётом данных современной литературы, оценена клиническая и научная значимость, а также обозначены перспективные направления дальнейших исследований.

В заключении кратко изложены основные результаты исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации. Полученные выводы логично вытекают из поставленных целей и задач работы и подтверждают их достижение.

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

Автореферат соответствует требованиям ВАК РФ и отражает основные результаты, положения и материалы диссертационной работы.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет. Общая оценка - положительная. В порядке научной дискуссии Гафуровой Н.М. адресованы следующие вопросы:

1. Как можно интерпретировать выявленную тенденцию к более высокой частоте генотипа *c.521CC* гена *SLCO1B1* у пациентов, которым требуется назначение более высоких доз торасемида или замена на фуросемид?

2. Имеются ли различия в клиническом ответе на торасемид у пациентов с сохранённой и сниженной фракцией выброса?

Заданные вопросы носят уточняющий характер, обусловлены научным интересом к представленной работе и не влияют на её положительную оценку.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Гафуровой Нупайсат Магомедовны на тему: «Фармакогенетические подходы к дозированию торасемида у пациентов с ХСН», на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи, связанной с повышением эффективности и безопасности диуретической терапии у пациентов с ХСН, что соответствует требованиям п. 16 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 № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом

