

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО Московский государственный
медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор



Н.И. Крихели

2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования Московский государственный медико-
стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Министерства
здравоохранения Российской Федерации**

о научно-практической ценности 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**

Актуальность темы выполненной работы

В патогенезе атеросклеротического поражения сосудистой стенки и развитии тромботических осложнений при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) тромбоциты могут играть важнейшую роль. Несмотря на то, что антиагрегантные лекарственные препараты из группы ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов доказали свою эффективность в тщательно спланированных крупных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях и обоснованно занимают ведущее место в клинических рекомендациях по лечению инфаркта миокарда и ишемического инсульта, до сих пор сохраняет актуальность проблема вариабельности (недостаточного или чрезмерного) ответа в виде резистентности к антиагрегантной терапии или геморрагических осложнений, соответственно.

Доля пациентов с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне клопидогрела может варьировать в зависимости от метода измерения и

может составлять от 25 до 40 % пациентов с ИБС, в том числе инфарктом миокарда. Аналогичная частота высокой остаточной реактивностью тромбоцитов наблюдается и среди пациентов с ишемическим инсультом, получающих антиагрегантную терапию клопидогрелом - около 32% пациентов. Частота встречаемости высокой остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне приема клопидогрела у пациентов с различными формами ИБС по данным исследований в Российской Федерации коррелируют с мировыми данными и составляет порядка 25-56%. Частота высокой остаточной реактивности тромбоцитов на фоне приема более тикагрелора и прасугрела несколько ниже и составляют 3-15% и 1-3%, соответственно.

Полученные ранее данные по частоте высокой остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне терапии ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов., преимущественно, собраны из исследований по эффективности клопидогрела среди пациентов с ИБС, в том числе инфарктом миокарда. В то время как, данные по частоте встречаемости высокой остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне тикагрелора и прасугрела в исследованиях с использованием рекомендованных международного консенсусом (VerifyNow, Multiplate, VASP, TEG) - ограничены, в связи с нехваткой исследований по установлению корректных границ высокой и низкой остаточной реактивности тромбоцитов при их применении. В ранее проведенном мета-анализе исследований оценке влияния ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов среди 5 395 пациентов было показано, что уровень активности тромбоцитов измеренный методом VerifyNow – PRU - в среднем на 117 пунктов ниже при терапии клопидогрелом в дозе 75 мг 1 раз в сутки, по сравнению с тикагрелором и прасугрелом в дозе 90 мг 2 раза и 10 мг 1 раз в сутки. Полученные данные подтверждают возможную некорректность «терапевтического окна» для ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов, концепция которого предложена в обновленном международном консенсусе опираясь на исследования по клопидогрелу.

Частота кровотечений на фоне приема ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов по данным различных исследований, в том числе мета-анализов, составляет от 1 до 11,6 %. Риск кровотечений при комбинированной антитромботической терапии у пациентов с ОКС и ФП, где препаратом выбора среди ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов является клопидогрел, может значительно возрастать. При этом геморрагические осложнения являются самой частой причиной прекращения терапии ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов – до половины случаев.

Среди модифицируемых и немодифицируемых факторов, ассоциированных с описанной выше вариабельностью ответа на различные ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов, можно выделить следующие: социально-демографические (низкая комплаентность), клинические (сахарный диабет, ХСН, различные состояния, ассоциированные с нарушением всасывания, почечная недостаточность), межлекарственные взаимодействия, генетические (полиморфизм генов, кодирующих различные компоненты

фармакокинетических путей и фармакодинамических мишеней), транскриптомные (уровень мРНК, циркулирующей микроРНК) [76].

Таким образом, одной из важнейших проблем при терапии ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов является выраженная вариабельность ответа на лечение, что зачастую приводит неблагоприятным клиническим последствиям – тромботическим и геморрагическим осложнениям, несмотря на соблюдение действующих клинических рекомендаций и официальной инструкции по применению лекарственного препарата. Наиболее перспективными являются фармакогенетические, фармакометаболические, фармакотранскриптомные биомаркеры для прогнозирования индивидуального ответа на антиагрегантную терапию ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов с целью снижения риска тромботических и геморрагических осложнений.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Безопасность фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний является актуальной проблемой современной медицины и активно изучается в настоящее время. В тоже время отмечается существенный недостаток чувствительных и специфичных методов прогнозирования активности тромбоцитов на фоне антиагрегантной терапии. Перспективным решением проблемы повышения безопасности и эффективности антиагрегантной терапии может стать использование различных молекулярно-генетических маркеров персонализации терапии сердечно-сосудистых заболеваний. При этом, переход к персонализированной медицине является частью Стратегии научно-технологического Российской Федерации. Зарубежные данные по результатам применения различных генетических маркеров персонализации терапии сердечно-сосудистых заболеваний нельзя в полной мере экстраполировать на мультиэтническую популяцию Российской Федерации, что требует проведения дополнительных исследований и разработки адаптированных алгоритмов подбора терапии. Для разработки собственных рекомендаций по персонализации фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний требуется проведение соответствующих популяционно-этнических исследований среди российских пациентов и здоровых добровольцев. Полученные результаты позволят повысить эффективность и безопасность фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, а так же снизит экономические потери в здравоохранении.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Автором выявлена высокая вариабельность фармакодинамического ответа пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями различных клинико-нозологических групп, получающих антиагрегантную терапию ингибиторами P2Y₁₂-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, P2Y12, 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 P2Y12) 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 P2Y12-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 P2Y12-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 P2Y12-рецепторов.

Автором разработана схема персонализации назначения ингибиторов P2Y12-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 P2Y₁₂-рецепторов в каждом конкретном случае, что способствует улучшению результатов лечения и качества жизни пациентов.

Таким образом, автором в исследовании:

1) впервые выявлены новые фармакогенетические биомаркеры, ассоциированные с кровотечениями у пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с неклапанной фибрилляцией предсердий, получающих антиагрегантную и антикоагулянтную терапию;

2) впервые доказана ассоциация микроРНК с концентрацией тикагрелора и его метаболита в плазме, а так же с агрегацией тромбоцитов у пациентов острым коронарным синдромом; микроРНК-223 ($r^2=0,292$, $p=0,001$), микроРНК-126 ($r^2= 0,292$, $p=0,001$) и микроРНК-150 ($r^2=0,121$, $p=0,038$).

3) впервые разработан алгоритм прогнозирования ответа на тикагрелор у пациентов с острым коронарным синдромом и алгоритм прогнозирования риска смерти от всех причин на основе технологии машинного обучения для выявления наиболее значимых клинико-демографических фармакогенетических, фармакоэпигенетических, фармакометаболических факторов у пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с фибрилляцией предсердий;

4) предложена схема персонализации назначения ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов

Значимость для медицинской науки и практики полученных автором результатов

Мирзаевым К.Б. разработана схема персонализации назначения ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на основе молекулярных биомаркеров: фармакогенетических, фармакоэпигенетических, фармакометаболических.

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.

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 P2Y₁₂-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, фармакометаболомных 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. Назначение более безопасной и эффективной терапии повысит приверженность к лечению, риск госпитализаций и сократит расходы на коррекцию осложнений терапии.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Диссертационное исследование Мирзаева К.Б. «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. № 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. № 6 «Исследование фармакодинамики лекарственных средств в клинике, включая оценку чувствительности возбудителей, вызывающих различные заболевания у человека, к химиопрепаратам», п. № 7 «Исследование фармакокинетики лекарственных средств у здоровых добровольцев и пациентов», п. № 14 – «Исследование нежелательного действия лекарственных средств, разработка методов их профилактики и коррекции»; п. № 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. № 4. «Изучение механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов воздействия».

Личный вклад автора

Личный вклад автора является определяющим и заключается в его непосредственном участии во всех этапах проведения исследования и анализе его результатов. Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления

диссертационного исследования, в формулировании проблемы и обосновании степени ее разработанности. Планирование работы, разработка дизайна, поиск и анализ литературы по теме исследования, набор материала для исследования, включение и обследование здоровых добровольцев и пациентов (сбор клинико-демографических данных, заполнение регистрационной карты, оценка фармакотерапии), взятие образцов биологического материала, проведение оценки агрегации тромбоцитов, генетического тестирования, разработка и заполнение цифровых баз данных, статистическая обработка, консультирование процесса анализа данных методами машинного обучения, анализ и обобщение полученных результатов, написание статей и диссертации выполнены лично автором.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Предложенная схема персонализации фармакотерапии ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов с пациентов с ОКС, ОКС в сочетании с ФП, ишемическим инсультом, у подростков может быть использован в работе медицинских организаций, в которых предусмотрено наблюдение и лечение соответствующего контингента пациентов. В частности, это может быть рекомендовано к внедрению на базе ФГБУ "НМИЦ кардиологии" Минздрава России, Региональный сосудистый центр - Боткинская больница при ГБУЗ ГКБ имени С.П. Боткина ДЗМ (г. Москва).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 23 печатные работы, в том числе:

- Научных статей, отражающих основные результаты диссертации – 20 статей, 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 – 2, а также 1 письмо.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационное исследование состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 4 глав 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, фармакометаболических биомаркеров, а так же этнических особенностей в вариабельность ответа на ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов. Достаточно подробно освещены противоречия и недостатки проведенных на сегодня исследований, что и послужило основанием для проведения данной работы.

Во второй главе представлено описание дизайном исследования, материалов и методов исследования. Диссертация включает клиническую часть, популяционно-этническую часть и биоинформатическую часть. В клиническую часть исследования включено 467 пациентов: 1) проспективное исследование на 122 пациентах с ишемическим инсультом в острой фазе, получающие клопидогрел (75 мг в сут); 2) кросс-секционное исследование на 128 пациентах с острым коронарным синдромом с чрескожным коронарным вмешательством, получающие тикагрелор (90 мг 2 раза в сут) + АСК (75 мг в сут); 3) кросс-секционное исследование на 115 пациентах с острым коронарным синдромом с чрескожным коронарным вмешательством, получающие клопидогрел (75 мг в сут) + АСК (75 мг в сут); 4) Проспективное исследование 102 пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий, которым было проведено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), получающих клопидогрел (75 мг в сут) + АСК (75 мг в сут) + ривароксабан (15-20 мг в сут) или клопидогрел (75 мг в сут) + ривароксабан (15-20 мг в сут). Для оценки эффективности терапии ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов применялись светооптические методы оценки агрегации тромбоцитов: прикроватной оценки активности тромбоцитов — VerifyNow P2Y₁₂ («Accumetrics», США) и стандартный турбодиметрический метод (Helena BioSciences Europe, Великобритания). В качестве индукторов агрегации тромбоцитов использовали АДФ. Определение аллелей ABCB1 (rs1045642), ABCG2 (rs2231142), CYP3A5 (rs776746), CYP3A4 (rs35599367), CYP2C19 (*2 - rs4244285, *3 - rs4986893, *17 - rs12248560), CYP2B6 (rs2279343), CES1 (rs2244613), PON1 (rs662), PEAR1 (rs57731889, rs822442, rs41273215), IGTV3 (rs5918T), P2Y₁₂ (rs3732759, rs2046934), CYP4F2 (rs2108622), B4GALT2 (rs1061781)? SLCO1B1 (rs4149056), UGT2B7 (rs61361928) для клинической и популяционно-этнической части проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с учетом простоты метода и приемлемой чувствительности и специфичности. Определение микроРНК miR-126, микроРНК -150, микроРНК -223, микроРНК -142, микроРНК -34a, микроРНК

-29а-3р проводилось методом количественно полимеразной цепной реакции (ПЦР). Этническую принадлежность участников популяционно-этнической части исследования устанавливали с помощью метода самоидентификации. Определение минимальной равновесной концентрации тикагрелора, метаболита тикагрелора, клопидогрела и активности системы изоферментов СУР3А4/5 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- β -гидрокортизола к концентрации кортизола в утренней моче, соответственно. Прогностическая оценка клинико-демографических, лабораторно-инструментальных фармакогенетических, фармакоэпигенетических и фармакометаболомных параметров эффективности и безопасности терапии ингибиторами P2Y₁₂-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 излагают полученные автором результаты. Клинико-лабораторная часть работы – посвящена изучению влияния фармакогенетических, фармакоэпигенетических, фармакометаболомных биомаркеров на эффективность и безопасность терапии ингибиторами P2Y₁₂-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 P2Y₁₂-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 P2Y₁₂-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 P2Y₁₂ 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.

В четвертой главе представлены результаты фармакоэпигенетического и фармакометаболического исследования по прогнозированию индивидуального фармакологического ответа при применении ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В исследовании было показано, что оценка плазменного уровня микроРНК-126, микроРНК-150, микроРНК-223, микроРНК-142, микроРНК-34а, микроРНК-29а-3р, регулирующих экспрессию фармакокинетических и фармакокинетических генов-кандидатов ингибиторам P2Y₁₂-рецепторов не позволяет достоверно прогнозировать фармакологический ответ на клопидогрел у пациентов с ОКС. Оценка плазменного уровня микроРНК-223 ($r^2=0,292$, $p=0,001$), микроРНК-126 ($r^2=0,292$, $p=0,001$) и микроРНК-150 ($r^2=0,121$, $p=0,038$) прогнозирует остаточную реактивность тромбоцитов на фоне тикагрелора у пациентов с ОКС. Минимальная равновесная концентрация тикагрелора, метаболита тикагрелора, клопидогрела, метаболическое отношение 6-бета-гидрокортизол/кортизол при приеме тикагрелора достоверно не предсказывают уровень остаточной реактивности тромбоцитов на фоне терапии и не позволяет прогнозировать развитие резистентности к терапии тикагрелором и клопидогрелом.

В пятой главе автором представлены частоты носительства клинически значимых фармакогенетических маркеров, ассоциированных с индивидуальными особенностями фармакологического ответа на ингибиторы P2Y₁₂-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 P2Y₁₂ 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 P2Y₁₂-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.

Рекомендации по использованию результатов диссертации в учебных целях

Результаты настоящего исследования используются в образовательном процессе на кафедре клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и в практической деятельности НИИ Молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Полученные данные о молекулярно-генетических маркерах персонализации фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний могут быть внедрены в циклы повышения квалификации клинических фармакологов, терапевтов, неврологов.

Замечания к диссертационной работе

Объем исследований очень большой и его целесообразно было бы сократить, основываясь на данных литературы об отсутствии в настоящее время возможности доказать популяционно-этнические различия в его фармакокинетики.

Тем не менее, главное достоинство работы - выявлены и предложены достаточно доступные предикторы неэффективности клопидогреля. В этом и научная новизна, и главная практическая значимость, несмотря на некоторый недостаток клинической оценки пациентов.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Мирзаева Карина Бадавиевича «Персонализация антиагрегантной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на основе молекулярных биомаркеров», представленная на соискание ученой 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 научно-практическое, медицинское и социально-экономическое значение - обоснован персонализированный подход к фармакотерапии сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ОКС, ОКС с ФП, ишемическим инсультом, повышающий эффективность и безопасность лечения.

Главным достоинством работы является выявление и обоснование необходимости применения доступных предикторов неэффективности клопидогреля.

По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, диссертационная работа 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.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи и кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России «24» марта 2022 г. протокол №4.

Отзыв составили:

Заведующий кафедрой терапии,
клинической фармакологии и скорой медицинской помощи
ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова» Минздрава России,
Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор
(шифр специальности
14.03.06 – фармакология,
клиническая фармакология)

Аркадий Львович Вёрткин

Профессор кафедры госпитальной терапии №1
ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор
(шифр специальности
14.01.05 – кардиология)

Мартынов Анатолий Иванович

Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

Телефон: 8 (495) 609-67-00.

Веб-сайт: <https://msmsu.ru>

Электронная почта: msmsu@msmsu.ru

