

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России Батищевой Галины Александровны на диссертацию Боярко Алексея Владимировича «Прогнозирование эффективности фармакотерапии артериальной гипертензии I-II степени лозартаном: фармакогенетический подход» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.18. – Внутренние болезни (медицинские науки); 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

Актуальность темы

В современных условиях повышение эффективности оказания медицинской помощи связано с внедрением достижений персонализированной медицины. Выделение факторов, определяющих вариабельность ответа на прием препарата, дает возможность прогнозировать как недостаточный ответ, так и риск нежелательных эффектов фармакотерапии.

Изучение полиморфизма ферментов цитохрома P450 во взаимосвязи с фармакодинамическим ответом на лекарственную терапию активно изучается последние десятилетия.

В настоящее время артериальная гипертензия относится к числу наиболее частой патологии органов кровообращения популяции и вносит значительный вклад в повышение риска неблагоприятных исходов.

Выбор темы диссертационного исследования связан с необходимостью повышения эффективности назначения антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II). Одним из первых препаратов этой фармакологической группы был лозартан, который широко назначается в клинической практике в монотерапии и в комбинации с препаратами других фармакологических групп. Выбор препарата для диссертационного исследования также объясняется его уникальной возможностью влияния на обмен мочевой кислоты.

Лозартан является пролекарством, в его метаболизме участвует цитохром P450 2C9 (CYP 2C9), активность которого может меняться в зависимости от его полиморфизма. Вариабельность ответа на препарат, его фармако-

кинетика зависит от генетических факторов, определяющих активность ферментов биотрансформации.

Исследование влияния генетических факторов на эффективность терапии препаратом лозартан с оценкой суточного профиля артериального давления и показателей мочевой кислоты имеет актуальное значение для реальной клинической практики.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Все полученные результаты, выводы и практические рекомендации основаны на клинических данных. Достоверность полученных результатов обеспечивается достаточным объемом выборки, необходимой длительностью периода наблюдения, использованием современного медицинского оборудования, методов оценки фенотипирования и генотипирования, а также применением адекватного статистического анализа.

Достоверность и новизна полученных данных

В результате выделения группы пациентов с различными генотипами CYP2C9 с учетом данных суточного мониторинга АД (СМАД) разработана методика прогнозирования антигипертензивного эффекта лозартана у больных АГ I-II ст.

Выполнение фармакогенетического тестирования позволило автору определить влияние полиморфизма гена CYP2C9 на режим дозирования лозартана. Это показало значение носительства полиморфных аллелей CYP2C9*2 (rs1799853), CYP2C9*3(rs1057910) для повышения суточной дозы лозартана, в отличии от пациентов с «диким» типом CYP2C9*1/*1, у которых применение лозартана ассоциировано с достижением целевого уровня АД.

В исследовании проведена оценка метаболической активности изофермента цитохрома P450 CYP2C9 на основе лозартанового теста - по соотношению концентраций лозартана и его активного метаболита E-3174 в моче (E-3174/лозартан). Показано, что значение метаболического отношения (E-3174/лозартан), не имеет достоверной разницы между носителями поли-

морфных аллелей *CYP2C9*2* (rs1799853), *CYP2C9*3* (rs1057910) и пациентами с генотипом *CYP2C9*1/*1*. Представленные данные уточняют возможность применения лозартанового теста в качестве фармакокинетического маркера активности *CYP2C9*.

При изучении влияния генетического полиморфизма *CYP2C9* на гипоурикемический эффект лозартана у больных АГ I-II ст. в исследовании установлено, что концентрация мочевой кислоты (МК) в плазме у носителей полиморфных аллелей не имеет достоверного различия. Полученные данные указывают, что гипоурикемическое действие препарата не ассоциировано с полиморфизмом гена *CYP2C9*.

В результате исследования автор обосновывает использование метода фармакогенетического тестирования по *CYP2C9* для персонализированного выбора ЛС в качестве маркера прогноза антигипертензивного эффекта лозартана у больных АГ I-II ст., что способствует повышению эффективности фармакотерапии АГ.

Теоретическая и практическая значимость исследования

На основе сопоставления данных мониторинга АД по результатам СМАД, с результатами генотипирования по *CYP2C9*, определен диагностический маркер прогнозирования эффективности лозартана у больных АГ I-II ст. Автором получены сведения о значении полиморфизма гена *CYP2C9* (носительством полиморфных аллелей *CYP2C9*2* [rs1799853], *CYP2C9*3* [rs1057910]) для гипоурикемического действия лозартана.

На основании результатов исследования, проведенного в реальной клинической практике, показано, что определение однонуклеотидных генетических полиморфизмов *CYP2C9*2* (rs1799853), *CYP2C9*3* (rs1057910) является инструментом для прогноза вариабельности ответа на прием препарата лозартана.

В исследовании доказано, что внедрение фармакогенетического тестирования по *CYP2C9* (в сравнении между носителями полиморфных аллелей *CYP2C9*2* [rs1799853], *CYP2C9*3* [rs1057910] и пациентами с генотипом

*CYP2C9*1/*1*) позволяет реализовать принцип персонализированного подхода к выбору антигипертензивной терапии, способствуя достижению целевого уровня АД.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В диссертационном исследовании удалось изучить связь генотипирования и фенотипирования пациентов по активности *CYP450* и вариабельности ответной реакции на прием лозартана у больных артериальной гипертензией с учетом суточного мониторирования артериального давления.

Автором представлены данные о коррекции режима дозирования препарата в зависимости от метаболической активности изофермента цитохрома *P450 2C9*. Показано, что метаболическая активность изофермента цитохрома *P450 2C9* влияет на концентрацию лозартана и его активного метаболита *E-3174* в моче.

В исследовании выполнена оценка гипоурикемического эффекта лозартана с учетом полиморфизма гена семейства цитохрома *P450 2C9*. Обнаружено значимое снижение концентрации мочевой кислоты в плазме на фоне терапии лозартаном, у больных АГ I-II ст. с бессимптомной гиперурикемией. При этом гипоурикемическое действие лозартана не ассоциировано с генетическим полиморфизмом *CYP2C9*.

На основании результатов диссертационного исследования опубликовано 6 научных работ, из них 3 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Основные положения диссертационной работы доложены в виде тезисов и научных докладов на IV Российской зимней Школе молодых учёных по фармакогенетике, фармакогеномике и персонализированной терапии (Москва, 2021), Российском конгрессе по клинической фармакогеномике (Москва, 2022).

Результаты диссертационного исследования внедрены в основную профессиональную образовательную программу высшего образования – программу подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специаль-

ности «Внутренние болезни» и «Клиническая фармакология», в учебные планы циклов профессиональной переподготовки и повышения квалификации специалистов терапевтов, клинических фармакологов кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е.Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, в клиническую практику 1-го и 2-го терапевтического отделения ООО «Клиника ЛМС».

Достоинства и недостатки в содержании оформлении диссертации, оценка её завершенности

Диссертация имеет классическую структуру и включает в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов, собственных результатов, полученных в ходе исследования и их обсуждения, выводы, практические рекомендации, список литературы. Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста, содержит 30 таблиц, иллюстрирована 53 рисунками. Список литературы включает 222 источника (из них 55 отечественных и 167 зарубежных).

Глава 1 – в обзоре литературы детально освещены вопросы эпидемиологии артериальной гипертензии, цели и задачи антигипертензивной терапии, место АРА II в фармакотерапии, особенности фармакокинетики и фармакодинамики лозартана, фармакогенетика препарата, методы оценки метаболической активности изофермента CYP 2C9 на основе лозартанового теста.

Глава 2 – представлены материалы и методы исследования, в которой указан дизайн исследования, клинически и лабораторные методы исследования, методика генотипирования полиморфных маркеров CYP2C9 и метаболической активности изофермента цитохрома P450 CYP2C9, характеристика используемого препарата, методы статистической обработки полученных данных.

Глава 3 – указаны результаты исследований, которые включают несколько разделов, посвященные влиянию полиморфизма гена CYP2C9 на клинико-демографические данные, генотипирование полиморфных маркеров CYP2C9, влияние полиморфизма гена CYP2C9 на антигипертензивный эффект лозартана по данным суточного мониторирования АД, изменение дозы

лозартана, изучение гипоурикемического действия лозартана у больных артериальной гипертензией, ассоциация с полиморфизмом гена CYP2C9.

Содержание третьей главы дает исчерпывающие данные о результатах проведенного исследования и перспективах разработанного подхода для индивидуального режима дозирования препарата лозартан.

В заключении автором сформулированы четкие выводы и практические рекомендации.

Текст автореферата отражает основные результаты работы и полностью соответствует тексту диссертации.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по структуре и содержанию диссертационного исследования нет.

При знакомстве с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Каковы перспективы внедрения в практическое здравоохранение разработанного в исследовании подхода для индивидуального режима дозирования лозартана?
2. Какова фармакоэкономическая составляющая использования фармакогенетического тестирования в реальной клинической практике?
3. Для каких антигипертензивных препаратов следует продолжить разработку персонализированного подхода для коррекции режима дозирования ?

Данные вопросы не умаляют научно-практическую значимость представленной диссертационной работы.

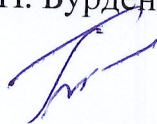
Заключение

Диссертация Боярко Алексея Владимировича «Прогнозирование эффективности фармакотерапии артериальной гипертензии I-II степени лозартаном: фармакогенетический подход», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена задача персонализации фармакотерапии лозартаном у больных артериальной гипертензией, что соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждении ученых степе-

ней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 20.03.2021г. № 426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, А.В. Боярко, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.18. - Внутренние болезни (медицинские науки); 3.3.6. - Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Официальный оппонент

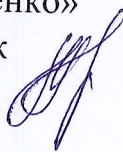
доктор медицинских наук по специальности
14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология, профессор,
заведующий кафедрой клинической фармакологии
ФГБОУ ВО «Воронежский государственный
медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
Минздрава России



Г.А. Батищева

194005, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10
E-mail: secr@vsmaburdenko.ru Тел.: (473)259-38-05

Подпись д.м.н., профессора Г.А. Батищевой удостоверяю:
Секретарь Ученого совета ФГБОУ ВО
«Воронежский государственный
медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
Минздрава России доктор медицинских наук



Л.А. Титова

« 3 » июля 2022 г.