

ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующего кафедрой факультетской терапии лечебного факультета Кисляк Оксаны Андреевны на диссертацию Боярко Алексея Владимировича на тему «Прогнозирование эффективности фармакотерапии артериальной гипертензии I-II степени лозартаном: фармакогенетический подход», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.18. – Внутренние болезни (медицинские науки), 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертации

Артериальная гипертензия (АГ) остается важнейшим фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, однако постоянно совершенствующиеся лечебные тактики во всем мире, в том числе в России, пока не позволяют существенно увеличить число пациентов с АГ, у которых достигаются целевые уровни АД. Установлено, что оптимальной медикаментозной терапией АГ следует считать комбинированную терапию с включением в нее блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (БРААС) в сочетании либо с антагонистами кальция (АК), либо с тиазидными диуретиками (ТД). Результаты лечения во многом зависят от выбора антигипертензивных препаратов, их эффективности, безопасности, органопротективных свойств, приверженности к их применению. В последнее время внимание исследователей также привлекают генетические особенности больных АГ, что, как показано, может влиять на вариативность ответа на прием различных антигипертензивных препаратов. Одной из основных групп лекарственных средств (ЛС) для лечения АГ, являются представители БРААС антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II). Лозартан – первый непептидный селективный антагонист АТ₁-рецепторов, из группы АРА II, является часто назначаемым ЛС (около 45% среди первичных назначений АРА II). Имеющиеся данные позволяют считать, что на эффективность лозартана могут влиять полиморфизмы гена семейства цитохрома P450 2C9 (CYP2C9), кодирующего фермент его биотрансформации. По фармакокинетическим

свойствам лозартан является пролекарством, фармакологический эффект которого в основном обеспечивается его активным метаболитом Е-3174. Известно, что носительство аллельных вариантов *CYP2C9*2 (rs1799853)* и *CYP2C9*3 (rs1057910)*, ассоциировано с уменьшением концентрации Е-3174 за счет снижения активности изофермента *CYP2C9*, что в свою очередь может значительно снижать эффективность лозартана. В отечественной популяции количество индивидов со сниженной активностью *CYP2C9* составляет около 20%. Несмотря на эти факты, учет генетических особенностей пациентов, получающих лозартан, не проводится, а работ, касающихся прогнозирования эффективности лозартана у больных АГ при использовании фармакогенетического тестирования практически нет.

Диссертационная работа Боярко А. В. посвящена именно такой проблеме: изучению клинической значимости генетических факторов, определяющих вариабельность ответной реакции на прием АРА II лозартана у больных АГ I-II ст., с возможностью прогнозирования фармакологического ответа с помощью фармакогенетического тестирования по *CYP2C9*, что делает данную работу безусловно актуальной и направленной на решения практических задач контроля АГ в России. Таким образом, диссертационная работа Боярко Алексея Владимировича является актуальной и имеющей значительные практические перспективы.

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

Научные положения, сформулированные в диссертации, обоснованы, что отражено в корректных выводах, а также практических рекомендациях, которые направлены на достижение поставленной цели исследования - оценить возможность прогнозирования антигипертензивного эффекта лозартана у больных АГ I-II ст. с помощью фармакогенетического анализа.

Автором на защиту вносятся важные положения, из которых два являются абсолютно новыми в применении к российской популяции больных

АГ. Установлено, что антигипертензивный эффект лозартана у больных АГ I-II ст., ассоциирован с полиморфизмом гена *CYP2C9*, а носительство полиморфных аллелей *CYP2C9*2 (rs1799853)* и *CYP2C9*3 (rs1057910)*, можно рассматривать как прогностический маркер низкой эффективности лозартана. Не менее важным является и положение о том, что гипоурикемическое действие лозартана, не ассоциировано с генетическим полиморфизмом *CYP2C9*.

Результаты диссертационного исследования обсуждены на авторитетных российских научных мероприятиях включая IV Российскую зимнюю Школу молодых учёных по фармакогенетике, фармакогеномике и персонализированной терапии (Москва 2021г.), Российский конгресс по клинической фармакогеномике (Москва 2022г.). Полученные автором результаты внедрены в клиническую практику 1-го и 2-го терапевтического отделения ООО «Клиника ЛМС» и используются в учебных программа кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е.Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

По теме диссертации Боярко А. В. опубликовано 6 печатных работ, из них 3 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Российской Федерации для опубликования материалов научных исследований.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Высокий методический уровень диссертационной работы Боярко А.В., выверенная статистическая обработка данных однозначно свидетельствуют об этом. В работу было включено 100 пациентов (56 мужчин, 44 женщин) с АГ I-II ст. в возрасте от 24 до 74 лет, средний возраст составил $49,93 \pm 11,37$ года. АГ I ст. была диагностирована у 14, АГ II ст. у 86 больных, длительность заболевания составила в среднем $6,79 \pm 4,11$ года. Все пациенты исходно либо не получали антигипертензивную терапию, либо получали ее нерегулярно. Как видно из этих данных, достоверность полученных результатов обеспечивается

достаточным объемом выборки, а также длительностью периода наблюдения. Обследование пациентов проводилось согласно современным рекомендациям по лечению артериальной гипертензии, но с существенным дополнением в виде фармакогенетического тестирования.

Научная новизна диссертационного исследования как раз и состоит в том, что автором проведена комплексная оценка возможности применения фармакогенетического тестирования по *CYP2C9* для прогнозирования антигипертензивного эффекта лозартана у больных АГ I-II ст., основанная на сопоставлении результатов генотипирования по *CYP2C9* и данных суточного мониторирования АД (СМАД) между группами пациентов с различными генотипами *CYP2C9*. Выявленные автором доказательства того, что носительство полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*) и *CYP2C9*3* (*rs1057910*) («медленные» аллели), ассоциировано с низким антигипертензивным эффектом лозартана, может существенно повлиять на оценку результатов антигипертензивной терапии с использованием лозартана в российской популяции а также на дозирование этого средства в реальной клинической практике.

Научной новизной отличаются и другие результаты исследования, а именно те, которые касаются эффектов лозартана на гиперурикемию. Хотя урикозурический эффект лозартана хорошо известен еще со времен исследования LIFE, изучение влияния генетического полиморфизма *CYP2C9* на гипоурекимический эффект лозартана у больных АГ I-II ст., позволило автору подойти к интересным и оригинальным выводам о том, что генетические полиморфизмы, влияющие на эффективность лозартана в отношении снижения АД, могут на практике не учитываться при использовании препарата с целью коррекции бессимптомной гиперурикемии.

Несомненна и практическая значимость работы, так как автором сформулированы конкретные и обоснованные практические рекомендации, в частности такая: при принятии решения о выборе в качестве препарата для

лечения артериальной гипертензии антагониста рецепторов ангиотензина II лозартана, рекомендуется проведение фармакогенетического тестирования по *CYP2C9*, для прогнозирования его антигипертензивного эффекта.

Полученные автором результаты имеют безусловную значимость для науки и практики, что делает данное диссертационное исследование ценным вкладом в изучение артериальной гипертензии и возможностей ее коррекции.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 139 страницах, состоит из введения, трех глав («Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследований»), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Диссертация хорошо иллюстрирована, содержит 30 таблиц и 53 рисунка. Список литературы включает 222 наименования, из них 55 отечественных публикаций и 167 зарубежных работ

В разделе «Введение» дано изложение актуальности проблемы, четко обозначены цель и задачи исследования, сформулированы положения, которые автор выносит на защиту.

В первой главе, посвященной обзору научной литературы, представлен полный и последовательный анализ публикаций по теме диссертации, в котором автор продемонстрировал глубокое знание вопросов эпидемиологии, патогенеза АГ, а также современных взглядов на диагностику и лечение АГ. Автором также проведен подробный анализ отечественной и зарубежной литературы по теме вопросам влияния фармакогенетических особенностей на вариабельность фармакологического ответа. Автор отмечает, что несмотря на имеющиеся публикации в области изучения фармакогенетики и фармакокинетики лозартана, проблема в оценке прогнозирования фармакологического ответа при использовании антигипертензивных препаратов, остается нерешенной, что безусловно, подчеркивает актуальность диссертационного исследования.

В главе «Материалы и методы исследования» содержится достаточно полная характеристика обследованных больных, описаны использованные

автором современные высокоинформативные методы исследования. Автор самостоятельно сформировал дизайн исследования, определил методологический подход к решению поставленных задач и необходимые для этого инструменты. Методы исследования, применяемые в работе, современны, выполнены на сертифицированном медицинском оборудовании, включают как суточное мониторирование АД (СМАД), так и методики генотипирования полиморфных маркеров *CYP2C9*2 (rs1799853)*; *CYP2C9*3 (rs1057910)* гена *CYP2C9*, а также определение метаболической активности изофермента цитохрома P450 *CYP2C9* и другие. Статистическая обработка полученных данных проведена автором на высоком профессиональном уровне, что обеспечивает достоверность полученных выводов и результатов.

Есть некоторые замечания к дизайну исследования. К сожалению, в работе нет объяснения некоторых терапевтических подходов автора к терапии лозартаном пациентов с АГ. Так не ясно, что являлось основанием для выбора дозы лозартана (25 или 50 мг в сутки), что определяло решение автора об увеличении дозы лозартана (результаты офисного АД и домашнего измерения АД) некоторым пациентам, а также как назначался лозартан (один или 2 раза в сутки). Кроме того, автор подчеркивает строгое соблюдение им современных рекомендаций по лечению АГ, но при этом не указывает, какой риск ССЗ был у пациентов, что как известно в настоящее время определяет выбор монотерапии или комбинированной терапии.

Глава «Результаты исследования», написана в полном соответствии поставленными целью и задачами, проведен тщательный анализ и сравнение всех полученных данных в исследуемых группах. Описаны и сопоставлены клинико-демографические характеристики пациентов групп сравнения, подробно проанализированы результаты суточного мониторирования АД (СМАД), а также режима дозирования лозартана с результатами фармакогенетического тестирования по *CYP2C9*. Установлено, и эти данные составляют наиболее значимый практический результат работы, что максимальные и средние значения САД и ДАД в

конце исследования статистически достоверно были выше у носителей полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*). Как следует из полученных данных, при оценке эффективности антигипертензивной терапии лозартаном среди пациентов с генотипом *CYP2C9*1/*1*, достигли целевого уровня АД 85,5%; а среди пациентов, носителей полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*) – достигли целевого уровня АД 14,5%. ($p < 0,001$). Сравнение данных в подгруппе монотерапии ($n = 81$) показало: из 55 (67,9%) пациентов с генотипом *CYP2C9*1/*1* достигли целевого уровня АД $n = 39$ (86,7%); из 26 (32,1%) пациентов носителей полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*) достигли целевого уровня АД лишь $n = 6$ (13,3%); ($p < 0,001$).

Эти результаты, и они очень важны, говорят о вкладе определенных генотипов в «достижение» и «недостижение» целевого АД. Однако, если посмотреть в группах пациентах отдельно по генетическим вариантам (к сожалению, автор это не сделал) результат будет несколько иной: из 55 пациентов с генотипом *CYP2C9*1/*1* достигли целевого уровня АД 39 пациентов, т.е 70,9%, а среди 26 пациентов носителей полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*) достигли целевого уровня АД 6 больных, т.е 23%. Этот подсчет позволяет получить более реалистичные и соответствующие литературе цифры, отражающие количество пациентов, у которых достигается целевое АД. Так, в целом по группе монотерапии лозартаном достигли целевого АД (независимо от генетических характеристик) 55% пациентов, что близко к известным результатам по использованию монотерапии.

Достоинством работы следует считать комплексный анализ при сопоставлении результатов суточного мониторирования АД (СМАД), с данными генотипирования по *CYP2C9*. Полученные результаты исследования, демонстрируют перспективу использования фармакогенетического

тестирования по *CYP2C9*, как прогностического маркера эффективности лозартана у больных АГ I-II ст., сфера применения которого может быть расширена и использована при изучении эффективности антигипертензивных препаратов других фармакологических групп. Диссертация иллюстрирована в достаточной степени, представлено необходимое количество наглядных таблиц и рисунков, что улучшает восприятие информации.

Выводы и практические рекомендации сформулированы четко, понятно и логично вытекают из основных научных положений, соответствуют цели и задачам исследования.

В целом диссертация производит положительное впечатление. Автор демонстрирует прекрасное знание проблемы и высокий профессионализм. Работа написана хорошим литературным языком. Замечания, высказанные в данном отзыве, не являются принципиальными и не влияют на исключительно положительную оценку работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат составлен по общепринятой форме, полностью отражает основные положения работы, соответствует содержанию, идеям и выводам, сформулированным в диссертации, оформлен в соответствии с требованиями «Положения о порядке присуждения ученой степени» ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

Заключение

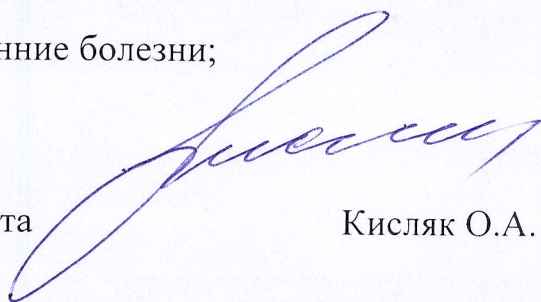
Таким образом, диссертационная работа Боярко Алексея Владимировича на тему «Прогнозирование эффективности фармакотерапии артериальной гипертензии I-II степени лозартаном: фармакогенетический подход» является самостоятельной, завершенной научно – квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи – повышение эффективности медикаментозного лечения больных артериальной гипертензии I-II ст. путем прогнозирования антигипертензивного действия лозартана с помощью фармакогенетического тестирования по *CYP2C9*,

реализуя принцип персонализированной фармакотерапии артериальной гипертензии, что имеет существенное значение для современной практической медицины.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Боярко Алексея Владимировича полностью соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.18. – Внутренние болезни (медицинские науки); 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Оппонент

доктор медицинских наук (3.1.18. – Внутренние болезни; 3.1.20. – Кардиология), профессор,
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, заведующий кафедрой
факультетской терапии лечебного факультета



Кисляк О.А.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Кисляк Оксаны Андреевны заверяю:

Ученый секретарь

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России, к.м.н., доцент

« 12 » мая 2022 года



Демина О.М.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 117997, г. Москва ул. Островитянова, д.1. Тел.: 8(495) 434-03-29. E-mail: rsmu@rsmu.ru