

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

кандидата медицинских наук Загородниковой Ксении Александровны на диссертационную работу Парусова Андрея Игоревича «Синдром портальной гипертензии у больных циррозом печени: фармакогенетический подход к применению β -адреноблокаторов», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям

3.1.18. – Внутренние болезни,

3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы диссертации

Несмотря на стремительный прогресс в диагностических и терапевтических методах управления хроническими заболеваниями печени, лечение цирроза печени остается глобальной медико-социальной и экономической проблемой. На протяжении уже многих лет неселективные β -адреноблокаторы применяются в целях улучшения прогноза пациентов с циррозом печени с синдромом портальной гипертензии. Несмотря на появление данных о большей эффективности более новых неселективных представителей адреноблокаторов, таких как карведилол, пропранолол остается наиболее изученным и традиционным препаратом. В то же время, опубликованные данные свидетельствуют о разнородном ответе на терапию. Поскольку в современном мире существенное значение придается персонализации лечения, вопросы поиска индивидуальных прогностических факторов, которые помогут выбрать оптимальную дозу и режим дозирования для каждого пациента, являются в высокой степени актуальными.

Современные подходы к дозированию пропранолола при синдроме портальной гипертензии у больных циррозом печени состоят в титрации доз до максимально переносимых (частота сердечных сокращений в покое 55 ударов в минуту, систолическое артериальное давление 90 мм рт ст). Описанные суточные дозы варьируют от 30 мг у пациентов с напряженным асцитом до 320 мг максимально у пациентов без асцита.

Поскольку титрация доз до максимально переносимых позволяет преодолеть отсутствие ответа, очевидно, что индивидуальные концентрации пропранолола имеют решающее значение в определении эффективности. Пропранолол является субстратом и ингибитором фермента CYP2D6, характеризующегося полиморфной активностью. При этом до 10% европейского населения не имеют функционально активного фермента, и до 5% могут иметь его избыточное количество. Таким образом, попытка уточнить роль генетически предопределенной активности CYP2D6 в ответе на терапию пропранололом у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией теоретически обоснована и своевременна. Методы фармакогенетики становятся все более доступны для клинического применения, и могут быть использованы в рутинной клинической практике при наличии доказательств их пользы. Научных исследований, которые бы достоверно продемонстрировали значение генетически предопределенной активности CYP2D6 очень мало. К тому же, в основном они были проведены у представителей азиатской популяции пациентов, для которых генетические варианты, кодирующие белок CYP2D6 несколько отличаются от европейских. Подобных исследований в европейской популяции до сих пор не проводилось. Ввиду вышесказанного диссертационное исследование Парусова А.И., направленное на анализ возможности применения фармакогенетического подхода к дозированию пропранолола у пациентов с циррозом печени и синдромом портальной гипертензии является актуальным и своевременным.

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

Автором научной работы проведен подробный анализ данных большого числа современных литературных источников, посвященных изучаемой проблеме. Для решения поставленных задач в диссертации использованы современные информативные лабораторные и инструментальные методы исследования (ультразвуковая доплерография системы воротной вены с определением

средней линейной скорости кровотока вены порта, метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени для исследования полиморфизма гена *CYP2D6*, высокоэффективная жидкостная хроматография с трехкврупольным масс-спектральным детектированием с целью оценки активности *CYP2D6*). Полученные данные обработаны адекватными методами, реализованными программами Microsoft® Excel 16.37 и Statistica 10.0).

Достаточный объем выборки и всесторонний анализ позволил сформулировать аргументированные и обоснованные выводы. Полученные новые данные подробно проанализированы, сопоставлены с уже имеющимися в мировой литературе, имеют теоретическую и практическую направленность. Адекватно составлены практические рекомендации по результатам диссертационной работы. Автором корректно сформулированы положения, выносимые на защиту.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Количество пациентов, включенных в исследование, является достаточным для получения достоверных данных (112 человек в ретроспективной части работы и 90 – проспективной), а их описание логично и последовательно.

Автором впервые определена степень эффективности пропранолола у пациентов с циррозом печени в зависимости от полиморфизма гена *CYP2D6* в российской популяции.

При сравнении количественных и качественных признаков проводилась оценка нормальности распределения с помощью теста Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка с последующим использованием критерия Манна-Уитни. Достоверность результатов сравнения качественных признаков оценивали с помощью непараметрического критерия согласия Пирсона (Chi-квадрат). Для проверки различий между двумя выборками парных или независимых измерений использовали непараметрический статистический критерий Вилкоксона. С целью оценки влияния полиморфизма гена *CYP2D6**4 на

эффективность терапии пропранололом у пациентов с циррозом печени автором была построена унивариативная логистическая регрессионная модель. Таким образом, для анализа полученных результатов применен пакет современных программ и статистических методов, что определяет достоверность полученных результатов.

Выводы и практические рекомендации аргументированы, закономерно вытекают из представленного анализа полученных данных, а также отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным задачам диссертационного исследования.

Практическая значимость и рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

В диссертационной работе Парусова А.И. сделана попытка научного обоснования необходимости проведения фармакогенетического тестирования пациентов с циррозом печени для адекватного выбора дозы неселективного β -адреноблокатора пропранолола с целью достижения максимального терапевтического эффекта уже на ранних этапах лечения. Использован неинвазивный метод оценки динамики средней линейно скорости кровотока воротной вены как маркера эффективности β -адреноблокаторов, что безусловно имеет большое значение для рутинной оценки эффекта терапии в клинической практике.

На основании результатов научной работы предложен алгоритм персонализированного выбора стартовой дозы пропранолола для лечения пациентов с циррозом печени в целях минимизации осложнений данного заболевания, в том числе развития кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка.

Результаты диссертационной работы Парусова А.И. могут быть использованы как в клинической практике врачами-терапевтами и гастроэнтерологами, так и в педагогическом процессе преподавателями на циклах повышения квалификации и профессиональной переподготовки.

Полученные автором научной работы данные являются пионерскими, и могут служить отправной точкой для планирования новых исследований в области фармакотерапии пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией.

Результаты проведенной работы могут быть рекомендованы для применения в медицинской, научно-исследовательской и преподавательской деятельности.

Оценка содержания диссертации

Научно-квалификационная работа Парусова А.И. выполнена по общепринятому плану в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии. Диссертация изложена на 107 страницах, состоит из введения, трех глав («Обзор литературы, «Материалы и методы», «Результаты собственного научного исследования»), двух клинических примеров, выводов, практических рекомендаций, а также списка сокращений и литературы. Диссертация достаточно хорошо иллюстрирована, содержит 18 таблиц и 5 рисунков. Список используемой литературы составляет 117 источников, из них 79 публикаций зарубежных авторов.

В разделе «Введение» обоснована актуальность темы диссертационного исследования, сформулирована цель и задачи, представлена научная новизна и практическая значимость результатов научной работы, положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы содержит анализ современных публикаций по изучаемой проблеме, который позволил автору обосновать актуальность диссертационного исследования, грамотно сформулировать цель и поставить задачи.

В главе «Материалы и методы» подробно охарактеризована выборка пациентов, описан и визуализирован дизайн исследования. В ходе работы применены методы комплексного клинического обследования пациентов и лабораторно-инструментальной диагностики. Для оценки функциональной активности фермента CYP2D6 использован инновационный метод оценки метаболического отношения эндогенного субстрата CYP2D6 пинолина, ранее

не применявшегося в оценке активности CYP2D6 у человека. Определение выполнено наиболее современным и чувствительным методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с трехкврупольным масс-спектральным детектированием. Интересующий авторов генетический вариант *CYP2D6* определен с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Вышеуказанные лабораторные молекулярно-генетические методы исследования современны и обладают доказанной достоверностью и чувствительностью. Гемодинамический эффект пропранолола оценен с помощью ультразвуковой доплерографии системы воротной вены с определением средней линейной скорости кровотока вены порта. Особое внимание автором уделено методикам статистического анализа.

В главе «Результаты собственного научного исследования» описана ретроспективная часть работы, в которой автор оценил частоту назначения пропранолола в сопоставлении с имеющимися объективными противопоказаниями. Продемонстрирована низкая частота назначений, не соответствующая имеющимся у пациентов противопоказаниям. В проспективной части работы приведена подробная клинико-лабораторная картина цирроза печени пациентов выбранной группы. Представляет интерес анализ активности CYP2D6 с использованием концентраций эндогенного маркера у пациентов с разной степенью выраженности заболевания. Это имеет большое значение, т.к. у пациентов с циррозом печени может уменьшаться количество доступного фермента, что, в свою очередь, может независимо оказывать влияние на метаболизм и эффективность пропранолола. Отсутствие значимого различия говорит о большей достоверности результатов дальнейшего генетического анализа. Автором проведен анализ влияния носительства *CYP2D6*4* на гемодинамический эффект пропранолола. По результатам проведенного исследования автором предложен новый алгоритм персонализации лечения пациентов с циррозом печени неселективными β -адреноблокаторами с использованием ультрасонографического измерения динамики средней линейной скорости кровотока воротной вены и выявления

носительства *CYP2D6**4. Алгоритм требует валидации в последующих исследованиях, и является потенциально ценным инструментом в руках клинициста.

В заключении обобщены и проанализированы полученные результаты.

Выводы сформулированы и адекватно отражают результаты работы, полностью соответствуют всем поставленным задачам.

Практический аспект реализован автором в предложении алгоритма оптимизации терапии пациентов с портальной гипертензией пропранололом с использованием фармакогенетического подхода.

Все вышеперечисленное позволяет сделать вывод о высоком методическом уровне и завершенности диссертационной работы в целом.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах
По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 3 – в научных изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК. Результаты исследования доложены на научно-практических российских и зарубежных конференциях.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, отражает основные ее разделы, оформлен в соответствии с предъявляемыми требованиями.

Замечания по работе

В целом диссертация написана хорошим литературным языком с единичными стилистическими недочетами. Замечания по выполненной работе не носят принципиального характера.

ЗАМЕЧАНИЯ:

1. В описании характеристик пациентов, участвующих в проспективной части исследования, не указана сопутствующая терапия, что не дает возможности оценить вклад других вазотропных лекарственных средств в наблюдаемые эффекты;
2. В разделе результатов исследования в таблице 13 обозначены средние значения достигнутой частоты сердечных сокращений, которые демонстрируют редукцию в среднем менее, чем на 25%, и далеки от переносимых значений ЧСС 55 ударов в минуту. Значения артериального давления также не представляются лимитирующим фактором. Не ясно, чем обусловлено отсутствие титрации доз пропранолола выше 30 мг/сутки у пациентов, при возможном широком интервале дозирования. Это может быть одной из причин недостаточно очевидного влияния носительства CYP2D6*4 на эффективность терапии.
3. Учитывая выявленные различия в ответе в зависимости от степени выраженности заболевания, представляется теоретически целесообразным включить в регрессионную модель этот показатель наряду с носительством CYP2D6*4/

Заключение

Диссертационная работа Парусова Андрея Игоревича «Синдром портальной гипертензии у больных циррозом печени: фармакогенетический подход к применению β-адреноблокаторов», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.18. – Внутренние болезни, 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология является законченной научно-квалификационной работой, в которой получены данные, актуальные для медицинской науки и практики в целях решения задачи оптимизации фармакотерапии β-адреноблокаторами синдрома портальной гипертензии у больных циррозом печени с использованием фармакогенетического подхода. По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов

диссертация соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 20.03.2021 г. № 426), а ее автор – Парусов Андрей Игоревич достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.18. – Внутренние болезни, 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент

Заведующая отделом клинической фармакологии
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России
кандидат медицинских наук
(научные специальности
14.03.06 – Фармакология,
клиническая фармакология,
14.01.05 – Кардиология)

Загородникова Ксения Александровна

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных
Загородникова Ксения Александровна

Подпись кандидата медицинских наук Загородниковой Ксении Александровны заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ
«НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России, д.м.н.



Недошивин Александр Олегович

01 июня 2022

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
Телефон: +7 (812) 702-51-91
e-mail: pmu@almazovcentre.ru
Адрес официального сайта организации: <http://almazovcentre.ru/>