

## УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор -  
проректор по научной работе  
ФГАОУ ВО «Российский  
университет дружбы народов»

д.м.н., профессор,  
академик-корреспондент РАН



А.А. Костин

*шмак* \_\_\_\_\_ 2022 г.

## ОТЗЫВ

ведущей организации - ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» о значимости диссертационной работы Боярко Алексея Владимировича на тему «Прогнозирование эффективности фармакотерапии артериальной гипертензии I-II степени лозартаном: фармакогенетический подход», представленной к защите 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 диссертационной темы

Актуальность темы исследования определяется медико-социальной значимостью артериальной гипертензии (АГ), занимающей ведущую позицию среди сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), являясь основным фактором риска, определяющим прогноз заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии, а также недостаточной изученностью генетических особенностей, предопределяющих вариабельность ответной реакции на прием антигипертензивных препаратов.

Для лечения АГ широко используется антагонист рецепторов ангиотензина II (АРА II) лозартан (около 45% среди первичных назначений АРА II), в том числе зачастую назначаемый в виде монотерапии.

С позиции фармакогенетики, на эффективность лозартана могут влиять полиморфизмы гена семейства цитохрома P450 2C9 (CYP2C9), кодирующего фермент его биотрансформации. Генетический полиморфизм CYP2C9 характеризуется аллелями со сниженной активностью – *CYP2C9\*2 (rs1799853)* и *CYP2C9\*3 (rs1057910)*, что может в свою очередь значительно снижать клиническую эффективность лозартана. В отечественной популяции количество индивидов со сниженной активностью CYP2C9 составляет около 20%. Анализ отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о том, что в настоящее время существует проблема поиска объективного метода, позволяющего прогнозировать фармакологический ответ при назначении антигипертензивной терапии.

Таким образом, изучение возможности применения фармакогенетического тестирования по CYP2C9 для прогнозирования эффективности лозартана, может послужить основой для разработки алгоритмов персонализации фармакотерапии артериальной гипертензии (АГ), что позволит перейти от эмпирического назначения к дифференцированному выбору лекарственного средства, способствуя повышению эффективности в лечении больных АГ.

#### **Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Полученные автором результаты и выводы представляют интерес для научной и практической деятельности, так как обладают научной новизной и ценностью для современной медицины. В диссертационной работе на достаточной выборке с использованием корректных методов статистической обработки данных доказано, 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)* («медленные» метаболизаторы), можно рассматривать как прогностический маркер низкой эффективности лозартана.

Впервые изучено влияние полиморфизма гена CYP2C9, на режим дозирования лозартана в результате чего обнаружено, что носительство полиморфных аллелей CYP2C9\*2 (*rs1799853*), CYP2C9\*3 (*rs1057910*) ассоциировано с увеличением шанса на повышение дозы лозартана.

Впервые изучено влияние генетического полиморфизма CYP2C9 на гипоурекимический эффект лозартана у больных АГ I-II ст. В результате проведенного исследования установлено, что гипоурекимическое действие лозартана, не ассоциировано с полиморфизмом гена CYP2C9.

Разработана методика прогнозирования антигипертензивного эффекта лозартана у больных АГ I-II ст., основанная на сопоставлении результатов фармакогенетического тестирования по CYP2C9 с данными суточного мониторирования АД (СМАД). Автором обоснована значимость применения фармакогенетического тестирования по CYP2C9, позволяющего прогнозировать ответную реакцию на прием лозартана, а носительство полиморфных аллелей CYP2C9\*2 (*rs1799853*) и CYP2C9\*3 (*rs1057910*), рассматривать как предиктор низкой эффективности лозартана.

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

Значение исследования для науки заключается в том, что разработанная комплексная методика, основанная на сопоставлении данных суточного мониторирования АД (СМАД) с результатами генотипирования по CYP2C9, позволяет рассматривать фармакогенетическое тестирование, как диагностический маркер прогнозирования антигипертензивного эффекта лозартана у больных АГ I-II ст.

Систематизированы основные показатели СМАД с результатами фармакогенетического тестирования по CYP2C9 (в сравнении между носителями полиморфных аллелей CYP2C9\*2 [*rs1799853*], CYP2C9\*3 [*rs1057910*] и пациентами с «диким» типом CYP2C9\*1/\*1), что позволяет

реализовать принцип персонализированного подхода к выбору антигипертензивной терапии.

Значение для практической деятельности заключается в том, что применение фармакогенетического тестирования по CYP2C9 в клинической практике направлено на повышение эффективности фармакотерапии АГ путем индивидуализированного подхода к назначению лозартана, способствуя повышению качества в лечении больных с АГ, снижая риски сердечно-сосудистых осложнений. Практическая значимость результатов диссертационной работы подтверждается также внедрением результатов в практику терапевтических отделений ООО «Клиника ЛМС» (Акт внедрения в практику от 21.01.2021г.)

Таким образом, полученные в диссертационной работе результаты соответствуют поставленным задачам исследования и важны как для научной, так и для практической деятельности.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования могут быть использованы в работе кардиологических и терапевтических отделений стационаров, а также в медицинских организациях первичного звена здравоохранения, в которых проводится лечение больных АГ. Согласно рекомендациям автора, проведение фармакогенетического тестирования по CYP2C9 целесообразно всем пациентам с АГ при назначении АРА II лозартана для прогнозирования его антигипертензивного эффекта.

Полученные результаты исследования могут использоваться для дальнейшего изучения возможности применения фармакогенетического тестирования для прогнозирования фармакологического ответа при назначении антигипертензивной терапии.

Результаты диссертационной работы могут быть использованы в учебной работе клинических кафедр образовательных учреждений, как при подготовке врачей-ординаторов, так и при повышении квалификации или профессиональной переподготовке врачей - терапевтов, кардиологов, врачей общей практики и клинических фармакологов.

### **Полнота изложения результатов диссертации в научной печати**

Материалы диссертационной работы представлены на 2 научно-практических конференциях. По результатам диссертационной работы опубликовано 6 научных работ, из них 3 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ. Опубликованные работы в полной мере отражают основные положения диссертационной работы, подтверждают обоснованность выводов и практических рекомендаций.

Аннотация соответствует содержанию диссертации, отражает ее основные положения, результаты, выводы и практические рекомендации. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Боярко Алексея Владимировича на тему «Прогнозирование эффективности фармакотерапии артериальной гипертензии I-II степени лозартаном: фармакогенетический подход», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи повышения эффективности в лечении больных артериальной гипертензией I-II ст. путем прогнозирования антигипертензивного эффекта лозартана с помощью фармакогенетического тестирования по CYP2C9, имеющей существенное значение для специальностей 3.1.18. – Внутренние болезни (медицинские науки); 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), что соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней»,

утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 20.03.2021г. № 426), а ее автор, Боярко Алексей Владимирович заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.18. – Внутренние болезни; 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология.

Настоящий отзыв подготовлен заведующим кафедрой Общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», доктором медицинских наук, профессором Зыряновым Сергеем Кенсаринвичем, обсужден и утвержден на заседании кафедры Общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», протокол № 9 от «28» апреля 2022 года.

Отзыв составили:

Заведующий кафедрой Общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» доктор медицинских наук (14.03.06 - шифр специальности), профессор Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных



С.К. Зырянов

Директор Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», доктор медицинских наук Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных



А.Ю. Абрамов

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»  
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.  
Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82  
e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru