

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Кашталапа Василия Васильевича на диссертацию Гражданкина Игоря Олегович «Клинические исходы пятилетнего постинфарктного периода у пациентов с полиморфизмами гена *CYP2C19*», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Актуальность темы диссертационной работы

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инфаркт миокарда (ИМ) длительное время занимают первое место в нашей стране и во всем мире среди причин ранней инвалидизации и смертности населения. Старение населения, имеющего различные факторы сердечно-сосудистого риска, способствует высокой заболеваемости ИБС странах среднего и низкого дохода. Совершенствование подходов в ранней диагностике и своевременном лечении, внедрение более эффективных и безопасных методик должно способствовать повышению выживаемости и снижению осложнений среди пациентов с ИБС и ИМ.

В частности, восстановление и поддержание коронарного кровотока, приближенного к физиологическому уровню, является основой базисной терапии острой фазы ИМ. Реперфузионная терапия (фармакологическая или механическая), проведенная на раннем этапе, способствуют снижению смертности и значимому улучшению прогноза у пациентов с ИМ. Антитромботическая терапия, сочетающая антикоагулянты и антиагреганты, лежит в основе всей концепции реперфузии, обуславливая успехи эндоваскулярного лечения окклюзирующего поражения коронарных артерий. Современные достижения в разработке и внедрении новейших стентов с различными лекарственными покрытиями предполагают различные временные терапевтические подходы, направленные на сокращение двойной антитромбоцитарной терапии, но тем не менее не отменяют терапию ацетилсалициловой кислотой (АСК) в сочетании с ингибиторами рецепторов P2Y₁₂ тромбоцитов. Несмотря на широко применяющуюся клиническую практику использования тикагрелора в лечении ИМ, клопидогрел по-прежнему прочно занимает позиции надежного антитромбоцитарного препарата для лечения пациентов с ИМ с различными клиническими состояниями. Определенные группы пациентов с ИМ для первого выбора терапии клопидогрелом таковы: пациенты высокого и очень высокого рисков кровотечения, пациенты с фибрилляцией предсердий и показаниями для назначения антикоагулянтов. Имеются пациенты, которые оказались не толерантны к терапии тикагрелором из-за развившихся побочных эффектов или наличия противопоказаний.

Генетические особенности метаболизма клопидогрела предполагают сниженный его метаболизм, подразумевая ослабленный клинический эффект из-за пониженной концентрации активного метаболита в плазме крови. Приблизительно в трети случаев у европейцев встречается подобный вариант генетической предрасположенности. С начала 2000-х годов накоплен большой опыт успешного использования клопидогрела в качестве основного ингибитора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов у пациентов с острым коронарным синдромом, а также применение при стабильной коронарной болезни сердца после стентирования коронарных артерий, при этом до сих пор ученые и врач-кардиологи обсуждают вопрос о связи полиморфизмов гена CYP2C19 и риском неблагоприятных событий.

Возможность персонифицированного подхода, основанного на различных клинических шкалах, дополненных генетическим анализом, стоит в основе современного взгляда на лечение пациента с обострением коронарной болезни сердца.

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

Цели и задачи диссертационной работы отражают заявленную тему. Дизайн диссертационной работы составлен корректно для осуществления задач исследования.

Согласно критериям включения, определенных достаточно точно, с исключением периоперационных и клинических осложнений острого периода ИМ, пациенты с ИМ с подъемом и без подъема ST после процедуры реваскуляризации были включены в исследование. Во время стационарного лечения пациенты были обследованы согласно рекомендациям по лечению пациентов с острым коронарным синдромом. Использованы современные методики обследования пациентов с ИМ, включая определение тропонина, сократимости миокарда, поражения коронарного русла.

Автором лично был разработан дизайн проспективного исследования, произведен набор, обследование, интерпретация полученных данных, а также последующее наблюдение в течение периода исследования.

Результаты данного исследования получены при использовании современных компьютерных программ, применены современные методы статистического анализа - логистическая регрессия и Cox-регрессия. Итог наблюдения: не было выявлено связи наличия полиморфизмов гена CYP2C19 и неблагоприятных событий в течение 5 лет наблюдения. При этом наличие гомозиготного варианта носительства LOF-аллелей гена CYP2C19 ассоциировано с риском ишемических событий, повторного инфаркта миокарда в течение 1 года.

Выбранные цель и задачи согласуются с заявленной темой и гипотезой исследования. Полученные результаты наблюдений не вызывает сомнений ввиду большого клинического материала и современного статистического анализа. Сформулированные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации полностью основаны на фактических данных, полученных в диссертационной работе.

Достоверность научных результатов, выводов и рекомендаций, а также заключений и основных положений аргументируется использованием современных статистических методов анализа и не вызывает сомнений.

Научная новизна

Гражданкин Игорь Олегович в своей работе отразил результаты длительного наблюдения за пациентами с острым ИМ после успешной реваскуляризации миокарда. На большом клиническом материале в представленном исследовании впервые проанализированы «твердые» конечные точки (смерть, инфаркт миокарда, инсульт) на протяжении 5-летнего периода наблюдения у пациентов с ИМ после реваскуляризации миокарда в зависимости от полиморфизмов гена *CYP2C19* на фоне терапии клопидогрелем.

Впервые в ходе исследования на протяжении 5 лет наблюдения:

изучена ассоциация полиморфизмов гена *CYP2C19* (аллели *2, *3, *17), участвующего в метаболизме клопидогреля у пациентов после реваскуляризации по поводу ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST, с клиническими исходами;

изучены основные ишемические события (ИМ, инсульт, смерть, госпитализация) в раннем и отдаленном периодах наблюдения за больными с вариантами генетических последовательностей и ИМ после реваскуляризации миокарда;

оценена связь полиморфизмов гена *CYP2C19* (аллель *17) и кровотечений как в раннем, так и отдаленном, 12-месячном периоде наблюдения у пациентов после реваскуляризации миокарда;

выявлены предикторы развития и прогрессирования ишемических событий у пациентов после ИМ на основе полученных данных лабораторных исследований и клинического наблюдения.

Таким образом, впервые в России в течение 60-месячного периода наблюдения на большом клиническом материале пациентов с ИМ после успешной процедуры реваскуляризации оценена роль полиморфизмов гена *CYP2C19*.

Полнота изложения основных результатов научно-квалификационной работы в научной печати

Все основные положения диссертационной работы в полной мере отражены в 3 периодических изданиях входящих в перечень научных медицинских журналов, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации. Результаты диссертационной работы доложены на всероссийских конференциях и конгрессах.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Теоретическая значимость проведенного исследования: представлен персонафицированный подход ведения пациента с ИМ при назначении терапии антиагрегантами, который может быть осуществлен через выявление генетических особенностей каждого пациента, предлагая каждому максимально эффективный и безопасный медикаментозный препарат с учетом генетических особенностей.

Практическая значимость диссертационной работы: знание о генетических полиморфизмах гена способствует выбору тикагрелора в случаях наличия LOF-аллелей и, наоборот, широкому использованию клопидогреля в острую фазу инфаркта миокарда при отсутствии этих аллелей, нормальном генотипе, или же безопасному переходу с тикагрелора на клопидогрель при определенных клинических сценариях.

Автореферат оформлен по ГОСТ, содержит кратко всю необходимую информацию и полностью соответствует тексту диссертации.

Принципиальных замечаний к работе не имеется, хотелось бы задать ряд вопросов дискуссионного характера:

1. Отсутствие в качестве второго антиагреганта тикагрелора при ведении пациентов с острым коронарным синдромом объясняется периодом включения пациентов (2011-2012 гг.)?
2. При наличии у пациентов с ИМ и фибрилляцией предсердий LOF- аллелей метаболизма клопидогреля, какой вариант медикаментозной антиагрегантной терапии выбрать в течение 1 года?
3. Какие подходы к генетическому тестированию пациентов с ИМ в отношении метаболизма клопидогреля предлагают современные клинические рекомендации?

Заключение

Диссертация Гражданкина Игоря Олеговича на тему: «Клинические исходы пятилетнего постинфарктного периода у пациентов с полиморфизмами гена *CYP2C19*», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20. - кардиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, имеющей важное значение для кардиологии – выявление клинико-прогностической значимости генетических маркеров метаболизма клопидогрела в качестве факторов риска развития ишемических сердечно-сосудистых событий и кровотечений за длительный (5 лет) период наблюдения у пациентов с инфарктом миокарда и эффективной реперфузией.

Представленная диссертация по научной новизне, теоретической и практической значимости, объему выполненных исследований, полноте изложения и обоснованности выводов полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Гражданкин Игорь Олегович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 Кардиология.

Официальный оппонент:

Заведующий отделом клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ), доктор медицинских наук, профессор Василий Васильевич Кашталап

26.12.2024 г.

Данные о докторе медицинских наук, профессоре Кашталапе В.В. - заверяю:
Ученый секретарь федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ), кандидат медицинских наук Яна Владимировна Казачек

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ). 650002, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6., тел. (8-3842) 64-33-08. E-mail: reception@kemcardio.ru. Сайт: <https://kemcardio.ru>.

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

оригинал хранится в совете 21.1.027.01 (Д 208.063.01) в аттестационном деле соискателя

Гражданкина Игоря Олеговича

<p>Фамилия, Имя, Отчество официального оппонента</p>	<p>Кашталап Василий Васильевич</p>
<p>Ученая степень, обладателем которой является официальный оппонент, и наименования отрасли науки, научных специальностей, по которым им защищена диссертация; ученое звание (при наличии); академическое звание (при наличии)</p>	<p>Доктор медицинских наук по специальности 14.01.05 кардиология Профессор</p>
<p>Полное наименование организации, являющейся основным местом работы официального оппонента на момент представления им отзыва в диссертационный совет, и занимаемая им в этой организации должность (в случае осуществления официальным оппонентом трудовой деятельности)</p>	<p>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». заведующий отделом клинической кардиологии</p>
<p>Список основных публикаций официального оппонента по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Роль психоэмоциональных факторов в оценке прогноза разных типов инфаркта миокарда / В. И. Кинаш, В. В. Кашталап, А. С. Воробьев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 2. – С. 21-26. 2. Отдаленные исходы у пациентов с инфарктом миокарда 1-го и 2-го типов (данные одноцентрового регистрового исследования) / В. И. Кинаш, В. В. Кашталап, Д. А. Федоров [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2024. – Т. 39, № 1. – С. 202-209. 3. Предикторы риска развития ишемических и геморрагических осложнений у пациентов с инфарктом миокарда в течение 18 месяцев наблюдения (по данным одноцентрового регистрового исследования) / В. В. Кашталап, Р. М. Велиева, Д. Ю. Седых, О. Л. Барбараш // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2023. – Т. 8, № 2. – С. 93-109

4. Возможности совместного использования шкалы GRACE и различных индексов коморбидности для повышения эффективности оценки риска госпитальной летальности у больных с острым коронарным синдромом / М. В. ЗЫКОВ, Н. В. ДЬЯЧЕНКО, Р. М. ВЕЛИЕВА В.В., КАШТАЛАП В.В., БАРБАРАШ О.Л.// Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 7. – С. 816-821.

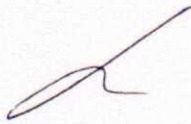
5. Генетическая структура подверженности коморбидности сердечно-сосудистого континуума / И. А. Гончарова, Ю. А. Королева, А. А. Слепцов, В.В.Кашталап [и др.] // Генетика. – 2022. – Т. 58, № 10. – С. 1197-1209.

Официальный оппонент:

Заведующий отделом клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ)

доктор медицинских наук, профессор

Василий Васильевич Кашталап



Данные о докторе медицинских наук, профессоре

Кашталапе В.В заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», кандидат медицинских наук

30.08.2024



Яна Владимировна Казачек

