

## Отзыв официального оппонента

Доктора медицинских наук Проваторова Сергея Ильича на диссертацию Гражданкина Игоря Олеговича «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

Внедрение современных схем маршрутизации и лечения пациентов с инфарктом миокарда позволило существенно снизить госпитальную летальность при данном заболевании. В то же время, в отдаленном периоде пациенты, перенесшие инфаркт миокарда представляют собой группу повышенного риска в отношении развития повторного инфаркта либо смерти. С целью снижения риска тромбоза коронарных артерий пациенты, перенесшие инфаркт миокарда, должны в течение 12 месяцев принимать двойную антиагрегантную терапию, включающую аспирин и второй антиагрегант: прасугрел, тикагрелор либо клопидогрел. Действующие клинические рекомендации отдают предпочтение прасугрелу либо тикагрелору в раннем постинфарктном периоде, однако во многих ситуациях (повышенная склонность к кровотечениям, тромбоцитопения, необходимость в применении антикоагулянтов) клопидогрел оказывается предпочтителен.

Клопидогрел представляет собой пролекарство, которое должно подвергнуться метаболизации в цис-тиольное производное, являющееся непосредственным активным ингибитором P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов. В метаболизме препарата активно участвуют цитохромы печени, среди которых цитохром P450 2C19 (*CYP2C19*) может кодироваться разными аллелями, определяющими различную метаболическую активность кодируемого белка. В зависимости от скорости метаболизма клопидогрел может быть более или менее активен у пациентов с различными аллелями *CYP2C19*, что может в ряде случаев приводить к недостаточной эффективности препарата в плане предотвращения тромбоза стента или рецидива тромбоза нативной коронарной артерии. В представленной работе выполнен анализ распространенности различных аллелей *CYP2C19* среди пациентов, перенесших инфаркт миокарда и проанализирована связь между различными вариантами аллелей *CYP2C19* и отдаленными клиническими исходами после ИМ у пациентов, получавших клопидогрел в составе двойной

антиагрегантной терапии. Действующие клинические рекомендации не регламентируют определение генетического полиморфизма CYP2C19 при назначении клопидогрела, однако, данная позиция основывается преимущественно на исследованиях, выполненных вне российской популяции. Исследование клинической значимости генетического полиморфизма CYP2C19 у больных, перенесших инфаркт миокарда, в отечественной популяции может иметь большое практическое значение и обуславливает несомненную практическую значимость представленной работы.

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

В представленной диссертационной работе сформулированные цели и задачи соответствуют заявленной теме. В соответствии с имеющимися проблемами сформированы основные положения. Исследование выполнено на высоком методическом уровне. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений ввиду большого объема клинического материала (генетический анализ и последующее динамическое наблюдение выполнены у 363 пациентов, перенесших инфаркт миокарда), использования современных методов генетического анализа и применения адекватных методов статистической обработки полученных данных. Выводы соответствуют сформулированным задачам исследования и основаны на полученных в ходе исследования результатах. Достоверность и обоснованность выводов и практических рекомендаций в представленной диссертации базируется на тщательном проведении исследования.

Автором разработан дизайн проспективного исследования, проведен расчет объема исследуемой выборки с учетом возможных событий в течение одного и пяти лет наблюдений, далее произведен набор, обследование включенных в исследование пациентов, интерпретация полученных данных, а также последующее наблюдение в течение периода исследования. Выбранные критерии включения, методы диагностики и интервенционного лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом и без подъема ST, выбранные конечные точки исследования, а также наблюдение за пациентами на протяжении 60 месяцев подтверждают высокий уровень организации исследования.

Для статистической обработки полученных в ходе исследования данных использованы современные компьютерные программы, применены адекватные современные методы статистического анализа -логистическая регрессия и Сох-регрессия.

Сформулированные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации полностью основаны на фактических данных, полученных в диссертационной работе.

Таким образом, вышеуказанное подтверждает обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

### **Научная новизна**

Гражданкин Игорь Олегович впервые на большом количестве пациентов произвел анализ распространенности носительства аллелей гена *CYP2C19* LOF \*2 и \*3 в отечественной популяции среди лиц, перенесших инфаркт миокарда и получающих терапию клопидогрелем, а также представил результаты анализа длительного наблюдения за этими пациентами. В данном исследовании представлен анализ частоты смертельных исходов, повторного развития инфаркта миокарда, инсульта и других сердечно-сосудистых событий на протяжении 5 летнего наблюдения у пациентов, перенесших инфаркт миокарда и последующую реваскуляризацию и получавших терапию клопидогрелем в зависимости от полиморфизмов гена *CYP2C19*. Впервые подтверждена взаимосвязь гомозиготного варианта носительства *CYP2C19* LOF \*2 -аллелей и развития сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт) на протяжении 12 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда у пациентов, получающих клопидогрел.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Теоретическая значимость проведенного исследования: представлены данные по распространенности различных полиморфизмов гена *CYP2C19* среди

пациентов, перенесших инфаркт миокарда и получающих антитромботическую терапию. Продемонстрированы различия в клинической значимости гомозиготного и гетерозиготного носительства аллелей *CYP2C19\*2*: гомозиготы более подвержены риску сердечно-сосудистых событий на фоне терапии клопидогрелом.

Практическая значимость диссертационной работы: генетическое тестирование на полиморфизмы гена *CYP2C19* у пациентов, перенесших инфаркт миокарда позволяет выявить лиц, у которых применение клопидогрела в составе двойной антиагрегантной схемы может быть сопряжено с повышенной вероятностью тромботических событий и смерти (лица с гомозиготным носительством *CYP2C19\*2*). Для данных пациентов применение прасугрела или тикагрелора вместо клопидогрела может быть связано с лучшим прогнозом. Полученные данные могут быть использованы при составлении клинических рекомендаций по ведению пациентов с острым коронарным синдромом.

### 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 специальности 3.1.20. - кардиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, имеющей важное значение для кардиологии – выявление значимости генетических факторов риска, ассоциированных в течение года с риском развития ишемических и геморрагических событий у пациентов с инфарктом миокарда, и дальнейшее снижение значимости данной связи в последующем пролонгированном наблюдении до 5 лет.

Данная диссертация по своей актуальности, 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 заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 Кардиология.

Официальный оппонент  
Главный научный сотрудник  
лаборатории совершенствования  
оказания медицинской помощи  
больным с ИБС  
ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И.  
Чазова» Минздрава России,  
доктор медицинских наук

Проваторов Сергей Ильич

Подпись доктора медицинских наук Проваторова С.И. заверяю:

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИК им. ак. Е.И. Чазова»  
Минздрава России  
доктор медицинских наук

Скворцов А.А.

«26» сентября 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России) Адрес: 121552 г. Москва, ул. Академика Чазова, д.15а. Телефон: +7 (495) 150-44-19 E-mail: info@cardioweb.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>Проваторов Сергей Ильич</p>
<p><b>Ученая степень</b>, обладателем которой является официальный оппонент, и наименования отрасли науки, научных специальностей, по которым им защищена диссертация; <b>ученое звание</b> (при наличии; <b>академическое звание</b> (при наличии)</p>	<p>Доктор медицинских наук по специальностям 14.01.05 кардиология; 14.01.13 лучевая диагностика и лучевая терапия</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 учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Главный научный сотрудник лаборатории совершенствования оказания медицинской помощи больным с ИБС</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"> <li>1. Бойцов, С. А. Возможности улучшения госпитального и отдаленного прогнозов при нестабильной стенокардии / С. А. Бойцов, С. И. Проваторов // Терапевтический архив. – 2024. – Т. 96, № 1. – С. 5-10.</li> <li>2. Бойцов, С. А. Возможности диспансерного наблюдения в снижении смертности от ишемической болезни сердца / С. А. Бойцов, С. И. Проваторов // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95, № 1. – С. 5-10.</li> <li>3. Сопоставление госпитальной и отдаленной летальности и оценка их предикторов у пациентов, перенесших инфаркт миокарда и нестабильную стенокардию / А. М. Щинова, А. В. Потехина, Ю. А. Долгушева, С.И.Проваторов [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2023. – Т. 51, № 2. – С. 77-85</li> <li>4. Прогрессирование атеросклероза коронарных артерий у пациентов, перенесших коронарное стентирование, в зависимости от тактики наблюдения</li> </ol>

кардиологом / А. М. Щинова, А. К. Осокина,  
А. В. Потехина, С.И.Проваторов [и др.] //  
Российский кардиологический журнал. –  
2022. – Т. 27, № 6. – С. 48-54

5. Приверженность терапии после  
перенесенного инфаркта миокарда и методы  
ее улучшения / А. М. Щинова, А. В.  
Потехина, Ю. А. Долгушева,  
С.И.Проваторов [и др.] // Атеросклероз и  
дислипидемии. – 2022. – № 3(48). – С. 5-13

Подпись

*Пров* (Проваторов С.И.)



Дата

Подпись

МП

*Свзоров Д.А.*

удостоверяю

*26.12.2024?*