

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора Амбросової Тетяни Миколаївни
на дисертаційну роботу Гасанова Юрія Чінгізовича «Клінічна та
інструментальна оцінка ефективності метопролола сукцинату у хворих із
хронічною серцевою недостатністю на тлі ожиріння: генетичні аспекти
індивідуальної чутливості та переносимості», подану на здобуття
наукового ступеня кандидата медичних наук
за спеціальністю 14.01.02 — внутрішні хвороби

Актуальність теми. Хронічна серцева недостатність (ХСН) є комплексним клінічним синдромом, що виникає внаслідок структурного або функціонального порушення наповнення шлуночків чи вигнання крові з серця, що призводить до нездатності забезпечити достатню подачу кисню до тканин. Це захворювання вражає приблизно 1-2% дорослого населення розвинених країн у всьому світі — і $\geq 10\%$ осіб віком від 70 років. Основні фактори ризику розвитку ХСН включають загальні серцево-судинні захворювання, такі як артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет і ожиріння. За даними метааналізу епідеміологічних досліджень (2012) встановлено, що 40% людей у всьому світі, віком від 25 років мають підвищений артеріальний тиск, у 39% людей наявний підвищений рівень холестерину, а 10% чоловіків та 14% жінок страждають на ожиріння.

В даний час зростає актуальність виявлення пацієнтів, які адекватно реагують на медикаментозне втручання, а також осіб з ризиком розвитку побічних ефектів. Індивідуальна реакція на лікарські препарати в деякій мірі визначається генетичними факторами. Вивчення генетичних особливостей людини, які формують індивідуальну фармакологічну відповідь, є актуальним завданням фармакогеноміки. Встановлення таких фармакогенетичних особливостей дозволяє в ряді випадків індивідуалізовано підійти до вибору лікарських засобів та режимів їх дозування, що сприяє підвищенню ефективності лікування та зниженню ризику небажаних лікарських реакцій.

Перспективними об'єктами дослідження є гени, які контролюють синтез і роботу ферментів метаболізму лікарських засобів, зокрема ізоферментів цитохрому Р450 в біотрансформації β -адреноблокаторів. Продемонстровано, що носійство функціонально змінених в результаті олігонуклеотидних замін алелей гену CYP2D, що кодують ферменти біотрансформації і транспортери, може призводити до зміни концентрацій β -адреноблокаторів в плазмі крові, а отже призводить до змін фармакологічної відповіді пацієнта.

Тому представлена дисертація, яка відображає особливості лікування ХСН на тлі ожиріння, висвітлює молекулярно-генетичні фактори, які представлені з позицій аналізу розподілу поліморфізму гену CYP2D6 системи цитохрому Р450, які формують індивідуальну чутливість та переносимість метапрололу сулцинату, і таким чином впливають на ефективність застосування β -адреноблокаторів, є актуальною та науково обґрунтованою.

Перспектива індивідуалізованого (персоніфікованого) підходу до призначення β -адреноблокаторів і вибору їх дозування на основі генотипу пацієнта, безумовно, повинна підвищити ефективність і безпеку терапії β -адреноблокаторами пацієнтів з ХСН та ожирінням. Однак для підтвердження цього припущення необхідне проведення клінічних досліджень, в яких порівнювалась ефективність та безпека β -адреноблокаторів з урахуванням поліморфізму генів системи біотрансформації. Не менш важливим аспектом є економічна доцільність фармакогенетичних розробок, оскільки її підсумком є підвищення ефективності фармакотерапії з виключенням побічних дій, що скорочує працевтрати, зайнятість госпітального фонду, витрату ліків.

У зв'язку з вищенаведеним, не викликає сумніву доцільність поглибленого вивчення генетичних аспектів індивідуальної чутливості та переносимості метапрололу сулцинату у пацієнтів із ХСН на тлі ожиріння, що дозволить удосконалити терапевтичний аспект титрації метапрололу сулцинату при лікуванні ХСН при коморбідності з ожирінням.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційну роботу виконано у відповідності до плану науково-дослідних робіт ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої» НАМН України, вона є фрагментом тем колективної науково-дослідної діяльності відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань на теми: «Встановити особливості застосування β -адреноблокаторів в лікуванні хворих з серцевою недостатністю (СН) в поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу на основі вивчення поліморфізму генів β -адренорецепторів» (державний реєстраційний номер 0110U001061), «Розробити методи профілактики несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності з урахуванням фармако-генетичного профілю хворих та супутньої патології» (державний реєстраційний номер 0116U003038), в яких здобувач був співвиконавцем.

Наукова новизна одержаних результатів і практичне значення роботи. Були виявлені антропо-демографічні, клінічні, клініко-генетичні, психосоціальні, структурно-метаболичні, гемодинамічні та інші фактори та встановлено їх прогностичний потенціал у хворих із хронічною серцевою недостатністю на тлі ожиріння.

В аспекті загальної ефективності та переносимості встановлено конкретні багатфакторні, зокрема, генетичні, детермінанти застосування метопролола сукцинату у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю на фоні ожиріння щодо порогового значення початкової дози; максимальної переносимої дози, яку має досягнути пацієнт під час титрування; можливості подальшого титрування. Досліджено механізми функціональних взаємозв'язків між клінічними показниками серцево-судинної системи, біохімічними параметрами, генетичними факторами, що покладено в основу клінічної та інструментальної оцінки ефективності метопролола сукцинату у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю на фоні ожиріння.

Обґрунтовано клініко-патогенетичну доцільність вивчення олігонуклеотидного поліморфізму 1846G/A гена CYP2D6 системи цитохрому P450 у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю на фоні ожиріння.

Науково-практична цінність дисертації визначається тим, що автором в дисертації отримано нові наукові дані та розв'язано актуальну задачу внутрішньої медицини — підвищення ефективності та покращення переносимості лікування хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу у хворих із ожирінням при застосуванні бета-адrenoблокатора метопрололу сукцинату враховуючи поліморфізм 1846G/A гена CYP2D6 системи цитохрому P450, що метаболізує препарат, показників інсулінорезистентності та динаміки плазмової концентрації N-термінального фрагменту білка-попередника мозкового натрійуретичного пептиду.

Запропоновані лікувальні заходи, що відкривають перспективи щодо підвищення ефективності лікування та зниження розповсюдженості на цю коморбідну патологію.

Результати досліджень впроваджено в роботу клініко-діагностичного терапевтичного та поліклінічного відділень ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України» (м. Харків), обласного кардіологічного диспансеру (м. Полтава), обласної клінічної лікарні ім. В. І. Пірогова (м. Вінниця), міської лікарні № 7 (м. Запоріжжя) і використовуються у навчальному процесі та практичній роботі профільних кафедр Української медичної стоматологічної академії (м. Полтава).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації та їх достовірність. Кількість обстежених пацієнтів (127 осіб), дизайн дослідження (проспективне рандомізоване контрольоване когортне лонгітюдне), обсяги здійснених обстежень цілком достатні для проведення належного аналізу отриманих результатів і їх узагальнення.

Відповідно до поставленої мети і завдань дисертаційної роботи автором проведено вивчення низки інформативних параметрів, зокрема, клінічних

ознак із бальною оцінкою шкали оцінки клінічних симптомів; толерантності до фізичного навантаження у тесті 6-хвилинної ходьби; психосоціальних показників (якості життя) за Мінесотським опитувальником; центральної гемодинаміки доплер- та ехокардіографічним методом; варіабельності серцевого ритму за допомогою холтерівського моніторування; вмісту інсуліну та NT-proBNP в сироватці крові імуноферментним методом; визначення індексу HOMA-IR дослідження алельного поліморфізму G1846A гена CYP2D6 методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі тощо, встановлено прогностичний потенціал досліджених показників щодо предикції розвитку та перебігу патологічних розладів при наявності хронічної серцевої недостатності у пацієнтів з ожирінням і запропоновано засоби удосконалення діагностичних та лікувально-профілактичних заходів щодо пацієнтів цього контингенту.

Усі дослідження використовувалися із залученням сучасних методики достатньої точності. Статистична обробка отриманих результатів проводилася методами непараметричної статистики, зокрема багатофакторними, користуючись пакетом прикладних програм «Statistica 8.0».

Вищезначене обумовлює достатній рівень обґрунтованості та високу ступінь достовірності результатів.

Оцінка змісту роботи. Дисертаційна робота побудована за загальноприйнятим планом і складається зі вступу, огляду літератури, розділу, присвяченому клінічній характеристиці обстежених осіб та основним методам дослідження, трьох розділів із результатами власних досліджень, висновків і практичних рекомендацій, списку використаної літератури.

У вступі обґрунтовано актуальність дослідження, сформульовано мету і завдання дисертаційної роботи.

В огляді літератури досить повно описаний сучасний стан проблеми серцевої недостатності у пацієнтів з ожирінням. А саме, у першій главі огляду літератури наведено етіо-патогенетичні та діагностично-терапевтичні аспекти перебігу ХСН на тлі ожиріння. Друга глава огляду літератури присвячена

особливостям функціонування системи цитохрому P450 в біотрансформації метапрололу. Третя глава огляду літератури представляє сучасні дані щодо етіо-патогенетичного обґрунтування застосування та особливостей титрування β -адреноблокаторів при коморбідності ХСН та ожиріння.

У другому розділі охарактеризовано обстежений контингент та наведено конкретні засоби реалізації сучасних високоінформативних методів, які було використано у дослідженні.

В розділах, що присвячені результатам власних досліджень, автором проведено ретельну клініко-патогенетичну оцінку досліджуваних параметрів із наступним узагальнюючим аналізом та визначенням діагностичної та прогностичної значимості показників.

Усі розділи написано докладно, матеріал представлений повно, застосовані адекватні статистичні підходи аналізу результатів дослідження.

В кінці кожного розділу у заключенні проведено обговорення та узагальнення отриманих результатів, що дає можливість зробити обґрунтовані висновки та практичні рекомендації.

Результати, отримані здобувачем та викладені у дисертації, мають особливий інтерес для клініцистів. Клінічне значення дисертаційної роботи полягає перш за все в тому, що для визначення групи ризику низької ефективності призначення метопролола сукцинату хворим із ХСН на тлі ожиріння рекомендовано використовувати запропонований прогностичний протокол, згідно з яким залежно від кількісної оцінки певних ознак (ІМТ, поліморфізм 1846G/A гена CYP2D6, КДР та КСР ЛШ, ФВ ЛШ, рівень NT-proBNP, дистанція 6-хвилинної ходи, тривалість анамнезу СН) робиться висновок про доцільність призначення метопролола сукцинату цій категорії хворих.

Робота достатньо впроваджена, за її матеріалами опубліковано 17 друкованих праць, 6 статей включно, з них 2 — у зарубіжних журналах; основні положення дисертаційної роботи були представлені на наукових форумах.

Зауваження та питання. Робота написана грамотно, хоча наявні окремі стилістичні похибки, друкарські помилки, занадто формалізований стиль викладення матеріалу із застосуванням чисельних вузькоспеціалізованих термінів та не виправданих латино- й англомовних запозичень. Крім того, деякі таблиці громіздкі, їх доцільніше було б об'єднати або навести у вигляді малюнків.

Вказані зауваження не принципові, вони не знижують загальної позитивної оцінки роботи і не впливають на її науково-практичну цінність.

У порядку дискусії хотілося б почути думку здобувача щодо таких питань:

1. В чому принципові відмінності перебігу ХСН у хворих на тлі ожиріння з різними варіантами поліморфізму 1846G/A гена CYP2D6?
2. Чи існують відмінності в досягненні клінічно переносимих доз метопрололу сукцинату у носіїв різних генотипів гену CYP2D6 при лікуванні ХСН при коморбідності з ожирінням? І чим Ви можете пояснити ці особливості?

Заключення. Дисертаційна робота Гасанова Юрія Чінгізовича «Клінічна та інструментальна оцінка ефективності метопролола сукцинату у хворих із хронічною серцевою недостатністю на тлі ожиріння: генетичні аспекти індивідуальної чутливості та переносимості» є самостійною закінченою науковою працею, в якій отримано нові науково обґрунтовані результати, що розв'язують для внутрішньої медицини конкретну наукову задачу: удосконалення фармакологічного лікування хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка у хворих із ожирінням при застосуванні бета-адреноблокатора метопролола сукцинату з урахуванням поліморфізму 1846G/A гена CYP2D6 системи цитохрому P450, показників інсулінорезистентності та динаміки плазмової концентрації N-термінального фрагменту білка-попередника мозкового натрійуретичного пептиду. За актуальністю, методичним рівнем, об'ємом проведених досліджень, науковою новизною результатів,

обґрунтованістю висновків і практичних рекомендацій ця дисертаційна робота відповідає вимогам П. 11 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 із урахуванням змін, внесених згідно Постанові Кабінету Міністрів України від 19 серпня 2015 року № 656 щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук та паспорту спеціальності 14.01.02 — внутрішні хвороби, а її автор заслуговує на присудження відповідного ступеня.

**Професор кафедри
пропедевтики внутрішньої медицини №1,
основ біоетики та біобезпеки
Харківського національного
медичного університету,
доктор медичних наук, професор**



Т. М. Амбросова