

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Жебеля Вадима Миколайовича на дисертацію Гасанова Юрія Чінгізовича: «Клінічна та інструментальна оцінка ефективності метопрололу сукцинату у хворих із хронічною серцевою недостатністю на тлі ожиріння: генетичні аспекти індивідуальної чутливості та переносимості», на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Спеціальність 14.01.02 – внутрішні хвороби

Актуальність обраної теми

Розвиток хронічної серцевої недостатності (ХСН) у осіб, що коморбідно страждають на серцево-судинну патологію та ожиріння, є суттєвою проблемою у людей будь-якого віку і призводить до прогресуючого зниження якості та тривалості життя; має відчутні клінічні та фінансові наслідки як для конкретної особи, так і для системи охорони здоров'я країни. Актуальною задачею сучасної медицини залишається подальше покращення первинної та вторинної профілактики у пацієнтів працездатного віку. Поєднання зазначених хворобливих станів вимагає чітких та зрозумілих рекомендацій відносно фармакотерапії, які б враховували індивідуальні особливості метаболічних процесів та могли бути використані починаючи з первинної лікарської ланки, а за умов прогресування ХСН – на вторинному та третинному рівнях надання допомоги. Наявність спільних патогенетичних механізмів ХСН та ожиріння, таких як інсулінорезистентність та ряду інших, може обумовлювати значні зсуви в обміні речовин та роботі печінки, а отже і у засвоєнні та деградації медикаментозних засобів. Додатковою ланкою вищезгаданих процесів, що може впливати на метаболізм лікарських засобів, є спадкова варіабельність генів, які кодують експресію та властивості цитохромів, що беруть участь у цих процесах. На тепер немає чіткого уявлення про стартове дозування та наступне титрування доз бета-адреноблокаторів, зокрема, метопрололу сукцинату, при лікуванні хворих з ХСН та ожирінням.

Вважаю, що вищезазначене є переконливим підґрунтям для вивчення факторів, які можуть впливати на фармакокінетику та фармакодинаміку

метопрололу сукцинату у пацієнтів з ХСН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка серця (ФВ) та ожирінням, зокрема, поліморфізму 1846G/A гена CYP2D6, що кодує ізофермент системи цитохрому P450, який бере безпосередню участь у метаболізації цієї діючої речовини.

Тому тема, обрана здобувачем, є актуальною та необхідною для сучасної клініки внутрішніх хвороб.

Зв'язок теми з науковими програмами

Дисертаційну роботу виконано згідно з планом НДР ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої» НАМН України, вона є фрагментом науково-дослідної роботи відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань за наступними темами: «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» (номер держреєстрації 0110U001061); «Розробити методи профілактики несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності з урахуванням фармакогенетичного профілю хворих та супутньої патології» (номер держреєстрації 0116U003038); «Вдосконалення діагностики та профілактики прогресування професійних захворювань у ливарників на підставі вивчення системного запалення та кардіогемодинаміки» (номер держреєстрації 0113U002538); здобувач є одним з виконавців.

Наукова новизна отриманих даних.

У представленій роботі вперше визначена поширеність поліморфізму 1846G/A гена CYP2D6 системи цитохрому P450 у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю на тлі ожиріння, мешканців Харківщини. Особливо слід відмітити відсутність достовірних відмінностей у частоті виявлення цієї мутації у жінок та чоловіків, що дозволило автору у подальшому представити результати дослідження без врахування можливих статевих розбіжностей. При цьому встановлено певну залежність у вигляді зменшення частоти реєстрації варіанта генотипу 1846G/G у осіб з ожирінням та відповідного зростання серед представників цієї субпопуляції кількості носіїв алелі А.

Показано, що вища клінічна ефективність лікування обстежених осіб із застосуванням метопрололу сукцинату спостерігалась у носіїв 1846G/G

варіанту гена CYP2D6. Це стосувалось як клінічних, так і біохімічних та інструментальних показників.

З точки зору положень фармакодинаміки показано, що частота виникнення та характер побічних ефектів при застосуванні метопрололу сукцинатом теж асоційований з наявними варіантами 1846G/A поліморфізму гена CYP2D6. Зокрема, відзначено, що носійство варіанту генотипу GA супроводжується більшою частотою розвитку побічних ефектів порівняно з такою у володарів GG варіанту.

Отримані дані лонгітудинального спостереження обстежених осіб і наступний сучасний математичний аналіз дозволили автору виділити групи факторів, які беруть участь у розвитку патологічного процесу у пацієнтів із серцевою недостатністю на фоні ожиріння. Це, в свою чергу, стало підставою для розробки математичних моделей, які покращують індивідуалізацію лікування, зокрема, визначення стартових доз метопрололу сукцинату у дослідженій когорті осіб та методологію їх корекції та прогнозування ефективності терапії.

Практичне значення отриманих результатів.

Дисертант запропонував системний підхід для удосконалення прогнозу ефективності лікування при поєднанні хронічної серцевої недостатності із зниженою ФВ та ожирінням. Обґрунтовано необхідність у цих випадках враховувати можливий поліморфізм 1846G/A гена CYP2D6 системи цитохрому P450.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Наукова робота має адекватний поставленій меті дизайн дослідження та містить результати достатньої кількості спостережень – було проведено відкрите, контрольоване проспективне дослідження пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВ і ожирінням.

Обстежено 127 осіб різної статі з ХСН II–III стадій 1–4 ФК за NYHA. Усім пацієнтам було проведене комплексне обстеження, яке включало визначення низки показників клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження та встановлення носійства певних поліморфних варіантів 1846G/A гена CYP2D6, який бере участь у кодуванні системи цитохромів P450. Здобувачем розроблено відповідний методологічний підхід до вивчення механізмів формування, розвитку, перебігу та інтегральної

оцінки результатів лікування коморбідної патології (ХСН та ожиріння).

Загалом, методичний рівень є високим, кількість пацієнтів у дослідженні є достатньою, адекватною меті та завданням.

У роботі використані сучасні параметричні та непараметричні методи статистичної обробки даних, технології регресійного аналізу.

При аналізі результатів дисертант використовував сучасні наукові публікації, що відповідають темі роботи.

Повнота викладення основних положень дисертації в опублікованих працях.

Отримані результати відображені автором у 17 наукових працях, з них 6 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 патент України на корисну модель, 10 тез у збірниках матеріалів конгресів та науково-практичних конференцій.

Оцінка змісту дисертації та її завершеності.

Дисертаційна робота та автореферат написано українською мовою. Повний текст дисертації викладено на 156 сторінках. Рукопис дисертації побудовано за традиційним планом, він складається зі вступу, огляду літератури, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій. Дисертаційну роботу ілюстровано 10 таблицями і 19 рисунками.

У вступі дисертації віддзеркалена актуальність проблеми, подана характеристика об'єкту, предмету та методів дослідження. Мета сформульована чітко, виконання переліку поставлених завдань сприяє її досягненню. У цьому розділі також обґрунтовано визначається наукова новизна та практичне значення одержаних результатів, описується особистий внесок дисертанта у розробку наукових положень дисертаційної роботи.

Огляд літератури за темою дисертації за обсягом не перевищує рекомендованого. Автор дає оцінку відомим фактам щодо патогенезу, особливостей діагностики ХСН на тлі ожиріння, підходам до лікування, зокрема, використанню з цією метою бета-адреноблокаторів взагалі з фокусом уваги на фармакологічні особливості метопрололу сукцинату. Розглядаються можливі зміни ефективності цього препарату в залежності від метаболічних процесів в організмі хворого, питання шляхів деградації метопрололу сукцинату в осіб з різними варіантами генетичного регулювання у системі цитохрому Р 450. Складається враження, що автор

досконало вивчив цю проблему перед початком дослідження за темою дисертації, хоча і розглянуто ряд питань, які безпосередньо не пов'язані з темою роботи. Цей розділ завершується обґрунтуванням необхідності подальших досліджень у вибраному науковому напрямку.

Другий розділ присвячено загальній характеристиці дослідження. У ньому наведено критерії відбору пацієнтів у дослідження. Описані використані методи обстеження та методики математичного аналізу. Показано, що засоби вимірювань, які застосовувалися у роботі, пройшли державну метрологічну перевірку у визначеному порядку і відповідають нормативним, а також, є відповідність дослідження принципам етики та біоетики. Наведено також запропоновані автором дизайн дослідження та схеми лікування, ефекти яких у подальшому аналізувались.

У третьому розділі автором представлено дані власного дослідження, а саме, дані клінічного, біохімічного та інструментального дослідження стану пацієнтів з ХСН на тлі ожиріння з урахуванням поліморфізму гена CYP2D6 системи цитохрому P450. Встановлено частоту, з якою у таких хворих із ХСН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та ожирінням зустрічаються варіанти генотипів 1846G/G і 1846G/A цього гену. Цікавою є інформація щодо стратифікації частоти виявлення гомозиготного варіанта генотипу G/G за наявністю та вираженістю ожиріння: від 57,0 % при нормальній масі тіла до пікового значення 69,4 % за надлишкової і далі за низхідною аж до 50,0 % серед осіб з ожирінням III ступеню. Відповідно, наслідком є зростання частоти носійства алелі А.

У четвертому розділі розглянуто ефективність застосування метопрололу сукцинату у комплексному довготривалому лікуванні обстежених осіб. Показано більшу ефективність препарату як у відношенні якості життя, так і позитивних гемодинамічних зсувів у гомозигот G/G. У той же час, відзначено, що успадкування гетерозиготного варіанту генотипу асоційовано не тільки з меншою ефективністю лікування, але і зі збільшенням частоти ряду побічних ефектів, таких як похолодання кінцівок, втомлюваність тощо.

П'ятий розділ присвячено обґрунтуванню диференційованого підбору дози метопрололу сукцинату для лікування хронічної серцевої недостатності у хворих на ожиріння. Представлено результати математичного аналізу можливих метаболічних та генетичних впливів на ефективність метопрололу сукцинату. Розроблені рівняння, які дозволяють диференційовано, з

урахуванням індивідуальних клінічних, біохімічних, генетичних та інструментальних показників визначити оптимальну стартову дозу препарату та покази до подальших змін дозування.

Розділ «Аналіз та узагальнення одержаних результатів» підводить підсумок усій роботі. З нього логічно витікають загальні висновки роботи і запропоновані автором практичні рекомендації. Усі розділи дисертації написані літературною українською мовою.

Недоліки та зауваження.

Принципових зауважень немає, однак, слід звернути увагу на відносний великий об'єм списку використаних літературних джерел, складність деяких таблиць.

Слід відзначити також наступне: у вступі дещо об'ємне викладення актуальності теми, у другому розділі не обов'язково детально описувати кожну з методик, якщо вони є стандартними та не розроблені особисто автором; достатньо було б назвати відповідний метод чи методику, надати загальну характеристику, назву, виробника й країну походження реактивів та/або обладнання, навести посилання на загальнодоступну літературу, де описано власне методику.

У розділах та відповідних таблицях, які описують отримані результати, є надлишок використання різних абревіатур, що утруднює сприймання матеріалу.

Проте, жодне з вищезначеного не перекреслює теоретичної та практичної значимості результатів дослідження та положень, що виносяться на захист.

У плані дискусії вважаю за доцільне поставити такі питання:

1. Чим можна пояснити більш виражене зниження ЧСС як показника ефективності титрування дози бета-адреноблокатора метопрололу сукцината у носіїв варіанту генотипу 1846G/A гена CYP2D6 ?

2. Що може впливати на динаміку індексу маси тіла у процесі лікування пацієнтів з ХСН на тлі ожиріння крім успадкування певного варіанта генотипу CYP2D6?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Гасанова Ю. Ч. «Клінічна та інструментальна оцінка ефективності метопрололу сукцинату у хворих із хронічною серцевою недостатністю на тлі ожиріння: генетичні аспекти індивідуальної чутливості та переносимості», подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 — внутрішні хвороби, є закінченим науковим дослідженням, що містить нові положення та науково обґрунтовані результати у медичній галузі, які розв'язують наукову задачу, а саме — підвищення ефективності лікування хворих із серцевою недостатністю на тлі ожиріння бета-блокатором метопрололом сукцинатом та покращення його переносимості на підставі клініко-інструментальної оцінки перебігу хвороби з урахуванням поліморфізму гена CYP2D6 системи цитохрому P450.

За актуальністю проблеми, науковою новизною та практичним значенням кваліфікаційна робота у повній мірі відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 року (із змінами, внесеними згідно з Постановами КМ № 656 від 19.08.2015 р., № 1159 від 30.12.2015 р., № 567 від 26.07.2016 р.) щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук та паспорту спеціальності 14.01.02 — внутрішні хвороби, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата наук.

Офіційний опонент,
завідувач кафедри внутрішньої
медицини медичного факультету № 2
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова МОЗ
України, доктор медичних наук,
професор



В. М. Жебель

