

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по научной работе
и инновациям
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава
России

доктор медицинских наук
Мирзаев Карин Бадавиевич



Handwritten signature

Handwritten date

2023 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации - федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научной и практической ценности диссертации Кузнецова Андрея Александровича «Применение ингибиторов PCSK9 в комплексном лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и коморбидной патологией», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. – Кардиология.

Актуальность темы исследования

Необходимость применения новейших подходов к оптимизации терапии пациентов с ишемической болезнью сердца обосновывается широкой распространенностью данной патологии и значительной долей в структуре смертности населения (Росстат, 2021). Патогенетически оправданным является лечение ишемической болезни сердца гиполипидемическими препаратами. С целью иметь ориентиры эффективности проводимой лекарственной терапии, предлагается дифференцировать целевые границы атерогенных классов липопротеидов относительно степени сердечно-сосудистого риска. У больных ишемической болезнью сердца рекомендовано снижение концентрации холестерина липопротеидов низкой плотности до уровня менее 1,4 ммоль/л. При не достижении необходимых значений

применяется относительно новый класс препаратов – моноклональные антитела, ингибиторы плазменного белка пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) (Schwartz G.G., 2018). Однако, индивидуальные особенности ответа пациентов на проводимую гиполипидемическую терапию требуют использования принципов персонализированной медицины. Так, недостаточный лекарственный эффект применения ингибиторов PCSK9 в отношении динамики изменения уровня атерогенных липопротеидов может быть обусловлен индивидуальными и групповыми различиями пациентов. Данные свойства, в свою очередь, могут быть связаны с возрастом и различными коморбидными заболеваниями.

Ранее, в процессе проведения некоторых исследований было показано, что количество белка PCSK9 у мужчин выше, чем у женщин (Lakoski S.G., 2009), а также, что его количество с возрастом возрастает (Baass A., 2009). Данный факт, вероятнее всего, связан с действием женских половых гормонов. Однако, комплексных исследований, нацеленных на одномоментное изучение широкого спектра показателей липидного профиля, инструментальных маркеров атеросклероза, динамики изменения уровня эстрадиола в процессе применения ингибиторов PCSK9 у больных ишемической болезнью сердца с различными коморбидными заболеваниями в различных возрастных группах ранее не проводилось.

В этой связи, диссертация Кузнецова А.А. «Применение ингибиторов PCSK9 в комплексном лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и коморбидной патологией» является актуальной и своевременной.

Научная и практическая ценность диссертации

В диссертационной работе впервые применен комплексный подход и сравнительная оценка эффективности комбинированной гиполипидемической терапии с алирокумабом у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от возраста и таких коморбидных состояний, как сахарный диабет 2 типа и хроническая болезнь почек IIIA-IIIБ стадии. Впервые у

пациентов с ишемической болезнью сердца изучалась динамика изменения уровня эстрадиола в процессе лекарственной коррекций дислипидемий ингибиторами PCSK9.

На основании регрессионного анализа автором установлены такие факторы, как отягощенный сердечно-сосудистый анамнез и злоупотребление алкоголем, ассоциированные с риском не достижения целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности.

С целью персонификации лечения разработан индивидуальный алгоритм гиполипидемической терапии. Таким образом, диссертационное исследование Кузнецова А.А. имеет несомненную научную ценность, так как устанавливает механизмы индивидуального лекарственного ответа пациентов с ишемической болезнью сердца на комбинированную терапию с ингибиторами PCSK9, обусловленного возрастом и влиянием коморбидной патологии.

Значимость полученных автором результатов для развития кардиологии

Анализ материалов диссертационной работы Кузнецова А.А. позволяет признать ее несомненную значимость для науки. В работе установлено, что у пациентов с ишемической болезнью сердца из более старшей возрастной группы зарегистрирован неполный лекарственный ответ на комбинированную гиполипидемическую терапию с ингибиторами PCSK9. Автором выявлены факторы, ассоциированные с вероятностью не достижения целевых концентраций холестерина липопротеидов низкой плотности. Во всех исследуемых группах зарегистрировано статистически достоверное повышение уровня эстрадиола плазмы крови в процессе 12 месяцев лечения алирокумабом с гиполипидемической терапией.

Практическая ценность состоит в том, что результаты диссертационного исследования применимы в практическом здравоохранении для определения уровня эстрадиола плазмы крови, пониженное значение которого может

говорить о более высоком сердечно-сосудистом риске. На основе полученных данных зарегистрирован новый «Способ прогнозирования сердечно-сосудистого риска с помощью определения уровня эстрогенов», получен патент на изобретение № 2770550 С1 от 18.04.2022 г. Также, практическая значимость исследования заключается в персонификации гиполипидемической терапии у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от возраста и коморбидных состояний. Пациентам более старшей возрастной группы рекомендована интенсификация лечения в виде более раннего назначения ингибиторов PCSK9 в комбинации с высокой дозой статинов и эзетемиба. Значимость полученных результатов для кардиологии не вызывает сомнений.

Достоверность полученных результатов

Работа выполнена по хорошо разработанному протоколу и является открытым проспективным клиническим исследованием. Число больных достаточно для выявления искомых закономерностей. Цель работы сформулирована ясно в соответствии с гипотезой исследования и степенью разработанности темы. Задачи соответствуют поставленной цели. Используются современные методы статистического анализа, соответствующие цели и задачам изучения, а также, характеру полученного первичного материала. Работа характеризуется логичным и последовательным анализом, выполненным по единому плану и раскрывающим все аспекты воздействия изучаемого вмешательства. Полученные результаты хорошо обсуждены. Выводы и практические рекомендации соответствуют задачам изучения и хорошо обоснованы.

Основные положения диссертации доложены на научно-практических национальных и международных конгрессах и конференциях. По теме диссертационного исследования опубликовано 22 печатных работы, из них 4 статьи в научных журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией для публикации основных научных результатов диссертации на

соискание ученой степени доктора и кандидата наук, из них 1 статья в журнале, индексируемом в базе данных SCOPUS. Получен 1 патент на изобретение. Результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику кардиологических отделений учреждений здравоохранения Московской области при лечении пациентов с ишемической болезнью сердца.

Личный вклад автора

Роль Кузнецова Андрея Александровича в проведенном исследовании не вызывает сомнений. Автор лично принимал непосредственное участие в планировании работы, определении цели и задач исследования, анализе данных зарубежной и отечественной литературы по изучаемой проблеме, разработке дизайна и методических подходов исследования. Автор самостоятельно производил сбор данных, статистическую обработку и обобщение полученных материалов, подготовил основные публикации по выполненной диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Учитывая высокую практическую значимость выполненного исследования, полученные результаты, обоснованные выводы и практические рекомендации могут быть использованы в клинической практике кардиологов, терапевтов, врачей общей практики, могут быть внедрены в учебный процесс студентов, ординаторов и слушателей факультетов постдипломного образования.

Соответствие темы диссертационного исследования заявленной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология: п.3 (Заболевания коронарных артерий

сердца), п.6 (Атеросклероз), п. 12 (Возрастные, половые, этнические особенности патологии сердечно-сосудистой системы), п.14 (Медикаментозная и немедикаментозная терапия, реабилитация и диспансеризация пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями).

Автореферат надлежащим образом отражает основные положения диссертационного исследования и оформлен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Замечания

Диссертация Кузнецова А.А. выполнена на достаточно высоком научно-методическом и теоретическом уровне и посвящена актуальной проблеме современной клинической медицины. В качестве замечаний по диссертационной работе хотелось бы отметить единичные орфографические и стилистические погрешности, не снижающие общей положительной оценки работы. Принципиальных замечаний, снижающих общую положительную оценку представленной диссертационной работы – нет.

Заключение

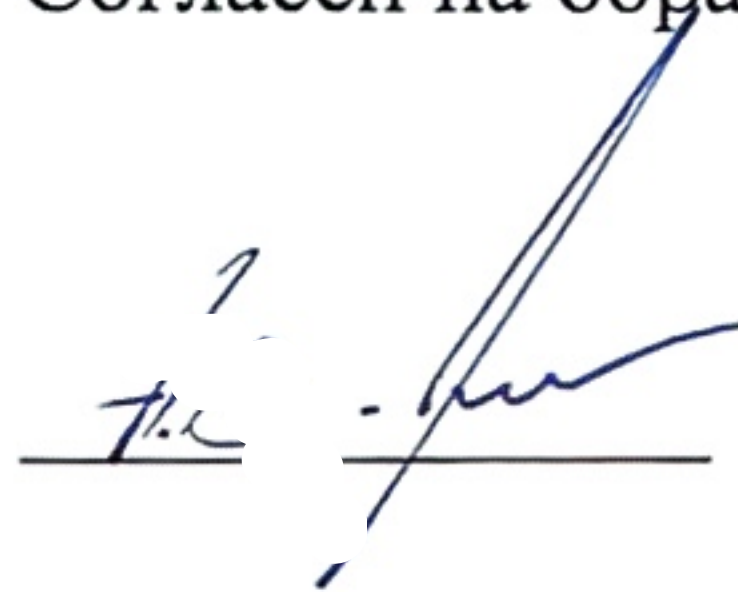
Диссертационное исследование Кузнецова Андрея Александровича «Применение ингибиторов PCSK9 в комплексном лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и коморбидной патологией» является завершенной оригинальной научно-квалификационной работой, соответствующей специальности 3.1.20. Кардиология, в которой предложено решение актуальной для современной кардиологии научной задачи по использованию персонализированного подхода к гиполипидемической терапии пациентов с ишемической болезнью сердца. Диссертация содержит несомненную научную новизну и практическую значимость. Диссертационное исследование Кузнецова А.А. полностью отвечает

требованиям к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук в соответствии с «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. от 20.03.2021 г., № 426), а ее автор – Кузнецов Андрей Александрович – заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Отзыв на диссертацию Кузнецова А.А. обсужден и одобрен на расширенном заседании кафедры кардиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 5 от «04» мая 2023 г.

Доктор медицинских наук
(3.1.20. Кардиология),
заведующий кафедрой кардиологии
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Согласен на обработку моих персональных данных



Никита Валерьевич Ломакин

Подпись доктора медицинских наук Ломакина Никиты Валерьевича подтверждаю.

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



*Чеботарева Татьяна Александровна

Информация о лице, утвердившем отзыв ведущей организации

Мирзаев Карин Бадавиевич,
Доктор медицинских наук,
Основное место работы ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования» Минздрава России
Проректор по научной работе и инновациям.

Даю согласие на обработку персональных данных



Подпись доктора медицинских наук Мирзаева Карина Бадавиевича заверяю

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор





_____ Чеботарева Т.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования «Российская медицинская
академия непрерывного профессионального образования» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
123993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр. 1
Тел. +7(499) 252-21-04, E-mail: rmapo@rmapo.ru
Web-сайт: <http://www.rmapo.ru>