

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. ректора федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения

высшего образования

Ставропольский государственный
медицинский университет"

Министерства здравоохранения
Российской Федерации, доктор
медицинских наук, профессор

А.Б. Ходжаян

2024 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Ставропольский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Абдуллаева Мусалитдина Абсаламовича «Фармакоэкономический анализ персонализированной терапии антиагрегантами у пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших чрескожное коронарное вмешательство», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы выполненной работы. Резистентность к антиагрегантной терапии может стать основной причиной развития неблагоприятных исходов заболевания у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), включающих такое осложнение, как тромбоз стента. Имеются убедительные доказательства зависимости между носительством полиморфных аллелей гена *CYP2C19* изофермента цитохрома P-450, играющего основную роль в конвертации пролекарственной формы клопидогрела в активный метаболит, и вариабельностью ответов на антиагрегантную терапию. Носители полиморфной аллели *CYP2C19*2*, являются медленными метаболиторами, что делает нерациональным у них применение клопидогрела (или его двойной дозы) из-за риска осложнений в

виде тромбоза стентов. Особенно важным является наличие региональной этнической специфичности в носительстве полиморфных аллелей гена *CYP2C19*, которая дает основание предполагать, что различные мультиэтнические регионы имеют отличающийся уровень распределения клинически значимых полиморфизмов, следовательно, актуальность имплементации фармакогенетических тестирований в них имеет различную степень востребованности.

Фармакоэкономическая оценка имплементации фармакогенетических тестирований является актуальной задачей по решению проблемы оптимизации антиагрегантной терапии. Важное значение имеет анализ различных подходов к лечению с применением современных методик фармакоэкономики.

Диссертационная работа Абдуллаева М.А., направленная на клинико-экономическую оценку имплементации персонализированных подходов назначения фармакотерапии в рамках мультиэтнического региона - Астраханской области с предварительным определением частоты встречаемости полиморфных аллелей гена *CYP2C19*, является актуальной и своевременной.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. В рамках диссертационного исследования автором впервые в Астраханской области была проведена оценка вклада носительства полиморфных аллелей гена *CYP2C19* в результаты фармакотерапии антиагрегантными средствами у пациентов с ОКС, перенесших установку стента. Изучена частота встречаемости полиморфных аллелей гена *CYP2C19* у пациентов с ОКС, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ). Применение методов параметрического и непараметрического статистического анализа позволило получить достоверно значимые результаты.

В диссертационной работе проведен региональный анализ потребления антиагрегантных препаратов, а также анализ доступности антиагрегантов

зарегистрированных в Российской Федерации, результаты которого дают представление о состоянии фармацевтического рынка антиагрегантных средств.

Абдуллаевым М.А. в рамках Астраханской области был впервые проведен сравнительный фармакоэкономический анализ «затраты-полезность», «затраты-эффективность» с построением модели «дерева решений» для различных стратегий лечения: с проведением фармакогенетического тестирования и без него. Впервые для Астраханской области проведен региональный анализ «влияния на бюджет» стратегий с применением фармакогенетического тестирования и без их имплементации.

Научная и практическая ценность диссертации. Результаты диссертационной работы Абдуллаева М.А. обладают высокой научно-практической значимостью, поскольку вносят вклад в изучение полиморфных вариантов генов, ассоциированных с развитием осложнений антиагрегантной терапии в виде резистентности к клопидогрелу. Соискателем получены новые данные о частоте встречаемости полиморфных вариантов гена *CYP2C19* у пациентов с ОКС в Астраханской области.

Практическая значимость полученных автором результатов исследования выражается в возможности их применения органами регионального здравоохранения при создании системы принятия решений, с целью повышения эффективности антиагрегантной терапии и минимизации затрат на коррекцию нежелательных побочных реакций.

Диссертационное исследование выполнено в рамках реализации государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации «Разработка алгоритмов персонализированного назначения антиагрегантов у пациентов с острым коронарным синдромом» (сроки выполнения: 2021-2023).

Структура и содержание работы. Диссертационная работа оформлена в соответствии с существующими требованиями, изложена на 148 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания

методологии и материалов исследования, собственных результатов исследования, выводов и списка использованной научной литературы, включающего 239 источников (194-зарубежных, 45-отечественных). Работа содержит иллюстративный материал в виде 30 таблиц и 9 рисунков.

Глава «Обзор литературы» отражает современное состояние проблемы оценки экономической целесообразности проведения фармакогенетического тестирования у пациентов с ОКС. Глава содержит пять разделов, в которых подробно описывается природа резистентности к антиагрегантной терапии, состояние проблемы в России и в других странах мира. Ссылаясь на отечественные и зарубежные литературные данные, автор убедительно обосновывает необходимость проведения настоящего исследования.

В главе «Материалы и методы» соискателем подробно и поэтапно описывается методология проводимого исследования. Описана схема проведения систематического обзора, которая опиралась на свод рекомендаций PRISMA, приведены и описаны методы и способы фармакоэкономического анализа с указанием расчетных формул, анализа потребления лекарственных средств по методологии ВОЗ ATC/DDD. Используемые в диссертации Абдуллаевым М.А. методы исследования адекватны поставленным задачам. Полученные результаты обработаны с использованием методов статистической обработки и их достоверность не вызывает сомнений.

Третья глава диссертационной работы содержит собственные результаты исследования. Абдуллаевым М.А. по результатам систематического обзора, проведенного в соответствии с рекомендациями PRISMA, установлено, что проведение фармакогенетического тестирования по маркеру *CYP2C19*2 (rs4244285)* пациентам с ОКС, нуждающимся в проведении ЧКВ, является целесообразным для персонализированного подбора антиагрегантных препаратов и нуждается в региональном фармакоэкономическом обосновании. Также выявлено, что в структуре

потребления антиагрегантных препаратов в аптечных учреждениях Астраханской области лидирующую позицию в натуральном выражении занимает воспроизведенный препарат клопидогрела – 6239 упаковок (37,7% от общего количества), тогда как референтный препарат лидирует по уровню потребления в стоимостном выражении – 3 247 693 руб. (25,8% от общей стоимости). По результатам анализа потребления с применением ATC/DDD методологии наиболее часто применяемым в стационарных условиях антиагрегантным препаратом был воспроизведенный ЛП клопидогрела «Зилт®» - показатель потребления DDDs/100BD которого составил 33,29, тикагрелор применялся намного реже с DDDs/100BD равным 5,11. В натуральном выражении наиболее потребляемым антиагрегантом был воспроизведенный ЛП клопидогрела «Зилт®» (54,3% от общего числа упаковок) – группа А. Тикагрелор занимал второе место по доле потребления в денежном выражении (43,5% от общего уровня) – группа А, однако в натуральном выражении уровень потребления был значительно ниже (8,6% от общего уровня) – группа С.

Автором установлена частота встречаемости *CYP2C19*2* (*rs4244285*), которая обнаружена в виде гетерозиготного носительства у 14 пациентов (23,72%), гомозиготным у 2 пациентов (3,38%). Особенно заслуживает внимание тот факт, что у пациентов с ОКС, носителей медленной аллели гена *CYP2C19* статистически значимо чаще, чем в группе пациентов с сохраненной скоростью образования активного метаболита клопидогрела, регистрировался критический стеноз стента 7 (43,75%) VS 5 (11,62%) ($p=0,0064$).

Последняя подглава диссертации посвящена результатам сравнительного фармакоэкономического анализа. Автором определено, что предварительное проведение фармакогенетического тестирования всем пациентам с ОКС и выбор антиагрегантного лекарственного средства в зависимости от результата генотипирования является наиболее экономически эффективной стратегией лечения пациентов после ЧКВ.

В диссертационном исследовании 5 выводов, даны практические рекомендации, которые соответствуют цели и задачам исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Результаты работы Абдуллаева М.А. могут быть рекомендованы для внедрения в практику медицинских учреждений кардиологического профиля, осуществляющих обследование и лечение пациентов с острым коронарным синдромом.

Полученные в настоящей работе данные могут быть использованы также и в учебном процессе программ высшего профессионального образования, а также для слушателей системы дополнительного профессионального образования в рамках дисциплин «клиническая фармакология», «кардиология».

Заключение. Научная новизна, актуальность, практическая значимость полученных автором результатов, обоснованность и достоверность научных положений и выводов данной диссертации не вызывают сомнений. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации, а сама диссертация полностью соответствует специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Диссертационная работа Абдуллаева Мусалитдина Абсаламовича на тему «Фармакоэкономический анализ персонализированной терапии антиагрегантами у пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших чрескожное коронарное вмешательство», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, является законченной научно-квалификационной работой, соответствует паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, удовлетворяет всем требованиям п.) «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

Диссертационная работа содержит решение актуальной научной задачи

фундаментальной и клинической фармакологии – экономическое обоснование имплементации фармакогенетического тестирования при антиагрегантной фармакотерапии у пациентов с ОКС, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

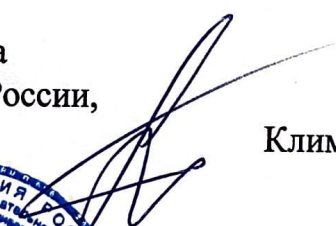
Отзыв рассмотрен и утвержден на заседании кафедры фармакологии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России 30 мая 2024 года (протокол №28).

Заведующий кафедрой фармакологии
ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук (3.3.6. Фармакология,
клиническая фармакология),
доцент

 Бейер Эдуард Владимирович

Подпись доктора медицинских наук, доцента Бейера Э.В. заверяю

Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор

 Климов Леонид Яковлевич



В диссертационный совет 21.2.005.02 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук, созданного при ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

В аттестационное дело Абдуллаева М.А.

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

<p>Полное и сокращенное название ведущей организации</p>	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ставропольский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России)</p>
<p>Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации, ученая степень, звание</p>	<p>Мажаров Виктор Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент</p>
<p>Фамилия Имя Отчество, ученая степень, шифр специальности, по которой защищена диссертация, ученое звание, должность сотрудника, составившего отзыв ведущей организации</p>	<p>Бейер Эдуард Владимирович, доктор медицинских наук (14.00.25 Фармакология, клиническая фармакология) доцент, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России</p>
<p>Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 5 публикаций)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Изучение функциональной активности тромбоцитов на фоне антиагрегантной терапии у больных кардиологического стационара / В.А. Батурин, А.В. Иванова, К.А. Муравьев, А.А. Царукян // Вестник Биомедицина и социология. – 2021. – Т. 6, № 4. – С. 20-29. 2. Царукян А.А. Распространенность однонуклеотидных вариантов СУР2С9* 2 и СУР2С9* 3 в популяции русских Ставропольского края / А.А. Царукян, В.А. Батурин // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – Т. 15. – №. 1. – С. 121-122. 3. Этнические особенности антиагрегантного действия ацетилсалициловой кислоты у жителей Ставропольского края / В.А. Батурин, А.В. Иванова, К. А. Муравьев [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – Т. 15. – №. 1. – С. 68-71. 4. Стандартизация в сфере лекарственного обращения: оценка сложившейся практики фармакотерапии больных с ишемической болезнью

	сердца в амбулаторных условиях / А.В. Иванова, В.Н. Мажаров, К.А. Муравьев, В.А. Батурин // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2019. – №. 3-4. – С. 40-43.
	5. Стандартизация в области лекарственного обеспечения: совершенствование службы клинической фармакологии как основа развития персонализированной фармакотерапии / В.А. Батурин, В.Н. Мажаров, К.А. Муравьев [и др.] // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2019. – № 3-4. – С. 17-21.

Адрес ведущей организации

Индекс	355017
Город	Ставрополь
Улица	Мира
Дом	310
Телефон	8 (8652) 35-23-31
e-mail	postmaster@stgmu.ru

ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России подтверждает, что соискатель не является её сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

В соответствии с приказом Минобрнауки России от 01.07.2015 №662 «Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации», согласие на обработку персональных данных подтверждаю.

Проректор по научной
и инновационной работе
ФГБОУ ВО СтГМУ
Минздрава России,
д.м.н., профессор



Коробкеев Александр Анатольевич

Подпись доктора медицинских наук, профессора Коробкеева Александра Анатольевича удостоверяю:

Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор

Климов Леонид Яковлевич