

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Абдуллаева Шерзода Пардабоевича «Фармакогенетическое тестирование для персонализации применения ингибитора IIa фактора дабигатрана этексилата: этнические и клинико-экономические аспекты», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук в диссертационный совет Д 208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность

Болезни сердечно-сосудистой системы занимают первое место в структуре смертности во всем мире. На протяжении долгого времени группа антагонистов витамина К (главным образом варфарин) оставалась единственной группой оральных антикоагулянтов используемой для лечения и профилактики тромботических осложнений. Разработка нового класса прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) позволило решить проблемы узкого терапевтического диапазона варфарина, большого количества индивидуальных вариантов его дозировки, многочисленных межлекарственных взаимодействий препарата. Однако проблема индивидуальной вариации концентраций антикоагулянтов (как непрямых, так и прямых) остается нерешенной. Развитие фармакогенетической области медицинских наук позволило выявить специфические биомаркеры, ответственные за различия в чувствительности к препаратам, что отражается на их эффективности и безопасности у разных групп населения. Из группы ПОАК дабигатран пока остается единственным препаратом, для которого выявлена значимая клиническая и фармакокинетическая детерминанта безопасности – полиморфизм $-c.1168-33A>C$ (*rs2244613*) гена гидролазы карбоксилэстеразы 1 (CES1) определяет снижение риска кровотечений и изменение уровня плазменной концентрации препарата. Использование

генотипирования по данному полиморфизму с целью прогнозирования рисков антикоагулянтной терапии дабигатраном является перспективным инструментом повышения ее безопасности. Разработка алгоритмов персонализации требует изучения частоты распределения конкретных полиморфных маркеров среди населения региона, для которого ведется разработка, так как сохраняется проблема адекватной экстраполяции результатов других исследований, проведенных на популяциях отличных от местных. Вместе с тем, не существует однозначной экономической оценки в пользу разработки и внедрения подобных фармакогенетических алгоритмов. Вопрос требует более глубокого изучения, с учетом различных аспектов такого анализа (свойства препарата, стоимость генетического тестирования, особенности системы здравоохранения страны и др.).

Таким образом, комплекс сформулированных выше проблем определил актуальность темы настоящего исследования.

Научная новизна исследования

В исследовании Абдуллаева Ш.П. впервые выявлена частота носительства аллельного варианта *rs2244613* гена *CES1* среди здоровых добровольцев представителей 12 этнических групп, проживающих в мульти-этнических регионах России. Было проведено межпопуляционное сравнение по распределению биомаркера между группами, а также в сравнении с другими популяциями из литературных источников. Установлена высокая неоднородность носительства биомаркера. В выборках с высокой частотой носительства среди народов, относящихся к монголоидной расе, в группах бурят и нанайцев полиморфизм встречался статистически значимо выше по сравнению с остальными этническими группами, относящимися к европеоидным популяциям.

Впервые был проведен мета-анализ исследований, изучавших влияние носительства полиморфизма *rs2244613* на риск развития кровотечений и уровень равновесной остаточной концентрации дабигатрана. Было выявлено, что минорный аллель *C* полиморфизма *rs2244613* значимо ассоциирован со

снижением относительного риска любых кровотечений на 26,8% (OR 0,732, 95% ДИ 0,629 – 0,851; $p < 0,001$). Вместе с тем, мета-анализ показал, что уровень равновесной остаточной концентрации дабигатрана статистически незначительно ниже у носителей минорной аллели C (MD - 69,324, 95% ДИ - 236,687 – 98,039; $p = 0,417$) – связи с носительством полиморфизма не найдено. Результаты мета-анализа говорят о перспективности использования данного полиморфизма в качестве генетической детерминанты безопасности дабигатрана. Однако генетическая неоднородность населения России свидетельствует, что степень приоритетности внедрения генетического тестирования по *rs2244613* с целью персонализации фармакотерапии дабигатраном может сильно варьироваться между тем или иным этническим регионом страны.

Моделирование и фармакоэкономический анализ позволили, во-первых, оценить целесообразность использования генетического тестирования по полиморфизму *rs2244613* гена CES1 с целью корректировки режима дозирования дабигатрана у пациентов с ФП без высокого риска геморрагических осложнений, у пациентов с ФП пожилого возраста и у пациентов с ФП и умеренной почечной недостаточностью – во всех группах в зависимости от частоты носительства биомаркера в популяции. Во-вторых, это позволило выявить пороговое значение частоты *rs2244613* в популяции, при котором в регионе может рассматриваться вопрос о приоритетности внедрения генетического тестирования.

Научно-практическая значимость исследования

Выявленные в исследовании особенности распространения клинически значимого полиморфизма *rs2244613* гена CES1, а также ассоциации полиморфизма с частотой геморрагических осложнений будут полезны для прогнозирования рисков кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии дабигатраном в отдельных этнических регионах. В перспективе результаты могут быть использованы для разработки и оптимизации региональных алгоритмов персонализации антикоагулянтной терапии дабигатраном с

целью повышения ее безопасности. На данном этапе внедрение генотипирования по *rs2244613* полиморфизму с целью индивидуализации дозирования дабигатрана экономически обосновано в группе пациентов с ФП с умеренной почечной недостаточностью из популяций, относящихся главным образом к монголоидам, где частота полиморфизма выше 58%.

Данные, полученные в диссертационном исследовании используются в образовательном процессе на кафедре клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России для обучения ординаторов, а также врачей терапевтов и клинических фармакологов, проходящих циклы повышения квалификации.

Достоверность и обоснованность основных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации

Диссертант корректно выбрал методы, оптимальные для решения поставленных задач. Результаты генотипического исследования были получены на достаточных по размеру выборках, с применением современного оборудования. Проведенный клинико-экономический анализ с позиций «затраты-эффективность», марковское моделирование соответствует требованиям ГОСТ Р 57525-2017 «Клинико-экономические исследования. Общие требования». Стабильность многофакторного анализа чувствительности, отсутствие внутренней противоречивости демонстрируют достоверность результатов построенной модели.

Статистическая обработка полученных данных доказывает, что приведенные в диссертации выводы и обобщения являются правомерными. Полученные результаты полноценно представлены в тексте диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, 2 статьи в зарубежных журналах, рецензируемых Scopus.

Таким образом, научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в работе достоверны, и являются аналитически и статистически обоснованными.

Общая оценка содержания и оформления диссертации

Диссертационная работа Абдуллаева Ш.П. оформлена в классическом стиле в соответствии с требованиями, предъявляемым к диссертациям. Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перечня сокращений, списка литературы и приложений. Работа иллюстрирована 39 рисунками (в том числе 24 рисунками в приложении 2) и 34 таблицами. Библиографический указатель включает 175 источников, из них 19 отечественных, 146 зарубежных и 10 ссылок на источники в сети Интернет.

Во введении работы обосновывается актуальность темы диссертационного исследования, излагаются степень научной разработанности проблемы, цель, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, использованные методология и методы, основные результаты исследования, положения, выносимые на защиту, а также степень достоверности и апробация результатов.

Первая глава (обзор литературы) представляет собой критический анализ проблемы антикоагулянтной терапии с помощью ПОАК, приводится описание фармакодинамических и фармакокинетических свойств, описывается их доказательная база с включением основных РКИ, проводится подробный анализ имеющихся в литературе данных по генетическим маркерам, определяющим межиндивидуальные различия в уровнях плазменных концентраций ПОАК с оценкой уровня значимости по каждому биомаркеру. В данной главе также представлено обоснование выбора полиморфизма *rs2244613* гена фермента CES1 в качестве детерминанты безопасности антикоагулянтной терапии дабигатраном как единственного биомаркера с обозначенной достоверной ассоциацией с изменением профиля фармакокинетики и риска кровотечений. Автор актуализирует вопросы изучения носительства фармакогенетических маркеров среди различных популяций, проблемы экстраполяции результатов генетических

исследований из одной популяции на другую. Подчеркивается важность проведения экономических исследований и расчета при решении вопроса использования фармакогенетических методов в рамках внедрения принципов персонализированной медицины.

Вторая глава посвящена описанию материалов и методов исследования, в ней приведены структура работы, критерии включения и невключения участников популяционной части исследования и их характеристика, рассмотрены методы, использованные в работе, сформулированы критерии включения исследований в мета-анализ, представлено описание и дизайн моделирования в рамках клинико-экономического анализа.

В третьей главе в соответствии с поставленными задачами последовательно изложены результаты собственных исследований. Полученные автором данные позволяют сделать вывод, что с позиций анализа «затраты-эффективность» использование генетического тестирования для персонализации режима дозирования дабигатрана целесообразно у пациентов с ФП и умеренной почечной недостаточностью из этнических групп монголоидного происхождения – в этих группах коррективная дозы препараты приводит к достоверному и стабильному увеличению показателя эффективности (Ef) терапии. Эти результаты подчеркивают значимость предварительного фармакоэкономического анализа при решении вопроса о перспективности внедрения тестирования в том или ином этнически специфическом регионе.

В заключении проведен обобщенный анализ полученных результатов и их сопоставление с современными литературными данными. Выводы и рекомендации логично вытекают из содержания диссертации, соответствуют цели и задачам, поставленным автором.

Автореферат отражает основные положения диссертации и оформлен в соответствии с современными требованиями. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет, однако при ознакомлении с диссертацией возникло несколько вопросов и замечаний:

1. Чем аргументирован выбор модели Маркова при проведении клинико-экономического анализа? Почему не была использована модель древа решений, которая наиболее распространена при данных видах анализа?

2. На каком основании была установлена длительность марковского цикла на уровне 3 месяцев?

3. Какие из переменных факторов, заложенных в марковскую модель, наиболее критичны для результатов анализа?

4. Моделировались ли исходы терапии дабигатраном на пациентах из других групп риска, помимо пожилых пациентов и пациентов с умеренной почечной недостаточностью?

5. Детерминирует ли изучаемый полиморфизм гена CES1 изменение клинических или фармакокинетических параметров других препаратов, помимо дабигатрана? Если да, то какое дополнительное применение это может найти в рамках персонализированной медицины?

6. В главе о материалах и методах исследования не указан тип статистического теста, использованного для сравнения частоты распределения аллелей полиморфизма между группами.

Заданные вопросы носят уточняющий характер, призывают коллег к обсуждению этой работы, не умаляя ее достоинств.

Заключение

Таким образом, диссертация Абдуллаева Шерзода Пардабоевича «Фармакогенетическое тестирование для персонализации применения ингибитора IIa фактора дабигатрана этексилата: этнические и клинико-экономические аспекты», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология, является законченной научно-квалификационной работой, удовлетворяет всем требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Работа содержит решение актуальной для клинической

фармакологии научной задачи – продемонстрирована возможность на основе выявления фармакогенетических популяционных особенностей и клинико-экономического моделирования выявить этнические и клинические группы пациентов с фибрилляцией предсердий, в которых персонализация режима дозирования дабигатрана будет рентабельной и рациональной. Автор Абдуллаев Ш.П. заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент

Доктор биологических наук
по специальности 14.03.06 фармакология,
клиническая фармакология,
доцент, декан факультета фармации и
биомедицины ФГБОУ ВО ДВГМУ
Минздрава России

Слободенюк Е.В.

Подпись доктора биологических наук Слободенюк Елены Владимировны
заверяю.

«26» октябрь 2020 г.



Адрес: 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35
ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Телефон: +7 (4212) 30-53-11
Факс: +7 (4212) 32-55-92.
E-mail: rec@mail.fesmu.ru

СВЕДЕНИЯ ОБ ОППОНЕНТЕ

по диссертации **Абдуллаева Шерзода Пардабоевича «Фармакогенетическое тестирование для персонализации применения ингибитора Па фактора дабигатрана этексилата: этнические и клинико-экономические аспекты» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология**

ФИО	Год рождения, гражданство	Место работы (с указанием организации, ее ведомственной принадлежности, города), должность	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Шифр специальности и отрасль науки	Основные 3 работы (за последние 3 года)
Слободенюк Елена Владимировна	1962 г., РФ	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, декан факультета фармации и биомедицины	Доктор биологических наук (14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология)	Доцент	14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, биологические науки	1. «Динамика резистентности к антимикробным препаратам в многопрофильном хирургическом стационаре за период 2006-2016 гг». Якутский медицинский журнал, № 2 (66), 2019, с. 42-45. Соавторы: Гороховский В.С. Дьяченко С.В. Журавлев Я.А. Невская Н.А. Ковалева Е.Г. 2. «Персонализированный подход в лечении рака

						<p>молочной железы» Дальневосточный медицинский журнал, №3, 2018, с. 99-106. Соавторы: Рудых З.А. Чертовских Я.В. 3. «Выбор лекарственных препаратов при трехуровневой системе лечения и профилактики приступов мигрени на территории Хабаровского края» Вестник Росздравнадзора, №2, 2018, с. 52-56. Соавторы: Малыгина Т.Ю. Гнатюк О.П. Щербаносова Т.А. Горбулина С.В.</p>
--	--	--	--	--	--	--

Начальник управления кадрами ДВГМУ



Е.А. Шишмакова

МП

ЛИЧНОЕ СОГЛАСИЕ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

В диссертационный совет Д 208.008.02

Я, Слободенюк Елена Владимировна - доктор биологических наук, доцент, декан факультета фармации и биомедицины ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, даю свое согласие выступить в качестве официального оппонента по диссертации Абдуллаева Шерзода Пардабоевича «Фармакогенетическое тестирование для персонализации применения ингибитора Па фактора дабигатрана этексилата: этнические и клинико-экономические аспекты» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

По теме рассматриваемой диссертации имею 7 научных работ, в том числе:

1. Слободенюк Е.В., Рудых З.А., Чертовских Я.В., Попова Н.В., Иванова Ф.Г., Хаптагаева М.Н. Применение фармакогенетического тестирования для подбора индивидуальной дозы 5-фторурацила и капецитабина при лечении рака молочной железы с учетом этнических особенностей в республике Саха (Якутия) // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018 Т. 81. №5. С. 221 – 222.

2. Рудых З.А., Слободенюк Е.В., Чертовских Я.В. Персонализированный подход в лечении рака молочной железы // Дальневосточный медицинский журнал. 2018. № 3. С. 99-106.

3. Крот К.В., Слободенюк Е.В., Мешалкина С.Ю. Анализ «влияния на бюджет» современных препаратов для лечения шизофрении: региональные аспекты // Качественная клиническая практика. 2016. №1. С.34-40.

4. Крот К.В., Мешалкина С.Ю., Слободенюк Е.В. Сравнительный фармакоэкономический анализ лекарственной терапии пациентов с шизофренией // Дальневосточный медицинский журнал. 2016. № 1. С. 62-67.

5. Волкова Ю.С., Слободенюк Е.В. Антимикробные препараты для системного применения на фармацевтическом рынке г. Хабаровска: фармакоэкономический анализ // Тихоокеанский медицинский журнал. 2014. № 2 (56). С. 35-37.

6. Крот К.В., Мешалкина С.Ю., Слободенюк Е.В. Фармакоэкономический анализ регионального фармацевтического рынка психотропных лекарственных препаратов // Дальневосточный медицинский журнал. 2013. № 4. С. 68-71.

7. Сулейманов С.Ш., Гувва Т.Л., Кирпичникова Н.В., Слободенюк Е.В., Дьяченко С.В. Фармакоэкономические аспекты эффективности генериков эналаприла в лечении больных с артериальной гипертензией// Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2005. № 4. С. 21-25.

Не являюсь членом экспертного совета ВАК

Дата 07.09.2020

Подпись

Е.В. Слободенюк

Подпись Слободенюк

НАЧАЛЬНИК
УПРАВЛЕНИЯ КАДРАМИ

Е.А. ШИШАКОВА

29.09.20

