

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 ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной формой аритмии, доля которой в популяции составляет 1-2% и ассоциируется с увеличением частоты тромбоэмболических осложнений. Применение прямого ингибитора IIa фактора тромбина дабигатрана, как альтернативы классической антикоагулянтной терапии варфарину, позволяет назначать препарат в фиксированной дозе, без рутинного лабораторного мониторинга. Для дабигатрана, как и для других прямых оральных антикоагулянтов остается нерешенным вопрос высокой вариабельности концентрации, что может находить отражение в повышении риска геморрагических осложнений или недостаточном уровне антикоагулянтного эффекта. В отношении дабигатрана был проведен полногеномный анализ пациентов в субисследовании RE-LY, по результатам которого были выявлены генетические маркеры, влияющие на метаболизм препарата. Применение генотипических методов в прогнозировании антикоагулянтного эффекта лекарственных средств является перспективным направлением повышения безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП. Внедрение генотипических методов для прогнозирования возможных рисков и повышения безопасности на фоне приема дабигатрана требует предварительного изучения частоты носительства конкретных полиморфных маркеров в соответствующих этнических группах. Фармакогенетический маркер дабигатрана не изучен для различных коренных народов,

проживающих в многонациональных регионах России, что подтверждает актуальность данного исследования. Вместе с тем, целесообразность и перспективность внедрения подобных генотипических методов в рутинную практику медицинских центров в различных регионах страны также требует рационального и экономического обоснования.

Таким образом, учитывая вышеизложенное, актуальность диссертационной работы Абдуллаева Ш.П. «Фармакогенетическое тестирование для персонализации применения ингибитора IIa фактора дабигатрана этексилата: этнические и клиничко-экономические аспекты» не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования

В диссертационном исследовании была проведена попытка стратификации на популяционном уровне вопроса о приоритетности и целесообразности применения генотипирования по *rs2244613* гена *CES1* у пациентов с ФП, принимающих дабигатран, в зависимости от частоты носительства аллели.

Впервые проведен мета-анализ исследований, изучавших влияние носительства полиморфизма *rs2244613* гена *CES1* на риск развития геморрагических осложнений и уровень равновесной остаточной концентрации дабигатрана. Выявлено, что у пациентов носителей минорной аллели С полиморфизма *rs2244613* частота любых кровотечений на 26,8% ниже по сравнению с носителями данной аллели – носительство *rs2244613* значимо ассоциировано со снижением риска кровотечений на фоне приема дабигатрана. Однако, связи между изменением профиля безопасности и плазменной концентрацией дабигатрана найдено не было.

Впервые на крупной выборке (1630 добровольцев) были проанализированы данные о частоте аллельного варианта *rs2244613* среди представителей 12 этнических групп, проживающих на территории Северного Кавказа, Поволжья, Сибири и Дальнего Востока России.

Установлена высокая генетическая гетерогенность распределения данного полиморфизма в российской популяции, что говорит о возможном различии в рисках геморрагических осложнений среди представителей этнических групп. Последнее свидетельствует, что степень приоритетности внедрения генетического тестирования по *rs2244613* с целью персонализации фармакотерапии дабигатраном может сильно варьироваться между тем или иным этническим регионом в России.

Впервые на модельной выборке пациентов с ФП был проведен фармакоэкономический анализ целесообразности применения генотипирования по *rs2244613* гена *CES1* при дозировании дабигатрана в зависимости от носительства аллельного варианта *rs2244613* в популяции, также проведен анализ в отдельной группе пожилых пациентов с ФП и в группе пациентов с ФП и умеренной почечной недостаточностью. Выявлено, что с позиций анализа «затраты-эффективность» в общей популяции пациентов с ФП без высокого риска геморрагических осложнений частота носительства *rs2244613* в популяции не играет оправляющей роли при решении вопроса внедрении генетического тестирования при дозировании дабигатрана. Также показано, что пожилой возраст также не играет определяющей роли при решении вопроса о приоритетности внедрения генотипирования по *rs2244613*. Вместе с тем, в группе пациентов с умеренной почечной недостаточностью подход может быть рентабельным у пациентов из этнических групп с высокой частотой носительства аллельного варианта *rs2244613*. Так показано, что пороговым значением частоты *rs2244613* в популяции, при котором в регионе может рассматриваться вопрос о внедрении генетического тестирования, является $\geq 58\%$.

Научно-практическая значимость исследования

Полученные в результате исследования данные о связи риска кровотечений с носительством полиморфизма *rs2244613* гена *CES1*, а также о частоте полиморфизма гена *CES1* в отдельных популяциях может

позволить прогнозировать риски геморрагических осложнений и тем самым повысить безопасность фармакотерапии. Результаты фармако-экономического моделирования демонстрируют, что на данном этапе внедрение предварительного генетического тестирования при дозировании дабигатрана с целью повышения безопасности терапии может быть рациональным в регионах с этническими группами, относящимися к монголоидным популяциям, у которых частота *rs2244613* высокая ($\geq 58\%$).

Научно-практическая значимость работы подтверждается включением результатов в учебный процесс кафедры 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

Результаты диссертационной работы Абдуллаева Ш.П. получены на достаточной по объёму выборке с применением современных методов и методических подходов, соответствующих поставленным задачам. Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации основаны на результатах исследования, достоверность которых подтверждается экспериментальным материалом, анализом литературы, адекватной статистической обработкой полученных результатов, а также отсутствием внутренней противоречивости результатов.

Основные материалы диссертационной работы Абдуллаева Ш.П. докладывались и обсуждались на 4-м Международном форуме антикоагулянтной и антиагрегантной терапии (ФАКТplus2019), г. Москва, 2019; ежегодной научно-практической конференции молодых ученых-медиков с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное», г. Москва, 2019; на III Всероссийской конференции молодых терапевтов, г. Москва, 2019. По теме диссертации автором опубликовано 5

работ: из 3 статьи в научных изданиях, рекомендованных ВАК, и 2 статьи в зарубежных изданиях Scopus.

Общая оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация Абдуллаева Ш.П. выполнена в соответствии с существующими требованиями ВАК и изложена на 139 страницах машинописного текста, иллюстрирована 39 рисунками (в том числе 24 рисунка в приложении) и 34 таблицами. Работа состоит из введения, трех глав, включая обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований и их обсуждение, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 175 источников (в том числе 146 зарубежных), и приложения.

Раздел «Введение» содержит обоснование актуальности проведенного исследования, степень разработанности проблемы, цели и задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, методологию и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробацию результатов.

В первой главе проанализированы отечественные и зарубежные литературные источники, посвященные теме диссертации. Описаны основные недостатки антикоагулянтной терапии варфарином, представлены фармакогенетические механизмы лежащие в их основе. Во втором разделе представлена характеристика прямых оральных антикоагулянтов как альтернатива варфарину. Представлены разделы, в которых описывается сравнительная характеристика профиля безопасности прямых оральных антикоагулянтов, проблема существующей вариации концентрации антикоагулянтов, дается подробная характеристика возможных фармакогенетических маркеров лежащих в основе подобной вариации для каждого из препаратов. Приводится обоснование выбора полиморфизма *rs2244613* как единственного полиморфизма из группы маркеров прямых оральных антикоагулянтов, для которого выявлена клиническая значимая

ассоциация с изменением профиля фармакокинетики дабигатрана. Также рассматривается вопрос значимости изучения межэтнических и межпопуляционных различий с позиций персонализированной медицины, дается краткая характеристика экономических аспектов внедрения генетического тестирования как инструмента развития последней.

Во второй главе детально описаны материалы и методы исследования: рассмотрены методы, использованные в работе, сформулированы критерии включения исследований в мета-анализ, приведена характеристика участников из популяционной части диссертационного исследования, дается подробное описание дизайна клинико-экономического моделирования.

В третьей главе автором последовательно изложены результаты собственных исследований в соответствии с поставленными задачами. В заключении обобщены и проанализированы результаты собственных исследований. Диссертация завершается выводами и рекомендациями, которые логично вытекают из содержания диссертации, отражают поставленные задачи, аргументированы и имеют научно-практическую значимость.

Автореферат диссертации полностью отображает основные положения диссертации и оформлен в соответствии с предъявляемыми требованиями.

Однако при ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы и замечания:

1. Вы рекомендуете на основании генетического тестирования уменьшить дозу дабигатрана до 110 мг. Это позволит уменьшить риск развития геморрагических осложнений. В тоже время, риск развития тромбозмболических осложнений может увеличиться. Если есть сомнения в безопасности фармакотерапии дабигатраном, не рациональнее ли будет назначить другие прямые оральные антикоагулянты, а не выполнять генетическое тестирование?

2. Сравнение частоты носительства полиморфизма в этнических группах между собой подразумевает множественную проверку

статистических гипотез. Применялись ли методы статистического анализа для контроля групповой вероятности ошибки (поправка Бонферонни, поправка Холма-Бонферонни)?

Заключение

Диссертационное исследование Абдуллаева Шерзода Пардабоевича «Фармакогенетическое тестирование для персонализации применения ингибитора IIa фактора дабигатрана этексилата: этнические и клинико-экономические аспекты», представленное на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно классифицировать как решение актуальной задачи для научной специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология – продемонстрирована возможность с помощью популяционного фармакогенетического тестирования и фармакоэкономического моделирования выявить группу пациентов с фибрилляцией предсердий, в которой персонализация режима дозирования дабигатрана может быть экономически целесообразна.

По научной новизне, практической значимости, методическому уровню выполненного исследования, диссертация Абдуллаева Шерзода Пардабоевича «Фармакогенетическое тестирование для персонализации применения ингибитора IIa фактора дабигатрана этексилата: этнические и клинико-экономические аспекты», соответствует паспорту специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология, удовлетворяет всем требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 30.07.2014 №723, от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 N 1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой

степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент

профессор кафедры педиатрии и
неонатологии Института НМФО
ФГБОУ ВО «Волгоградский
государственный медицинский
университет» Минздрава России,
доктор медицинских наук (14.03.06
Фармакология, клиническая
фармакология)

Шаталова Ольга Викторовна



Подпись доктора медицинских наук Ольги Викторовна Шаталовой
заверяю.

«09» октября 2020 г.



400131, Россия, Волгоградская область,
г. Волгоград, площадь Павших Борцов, 1
Телефон: +7 (8442) 38-50-05
Факс: +7 (8442) 55-15-70
E-mail: post@volgmed.ru