

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Первый Московский государственный
медицинский университет имени И.М.Сеченова»

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной деятельности
ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава РФ

д.м.н., профессор
В.Н.НИКОЛЕНКО

26 февраля 2015 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Царукян Анны
Акоповны «Этнические особенности применения варфарина у жителей
Ставропольского края: клинические и фармакогенетические аспекты»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая
фармакология

Актуальность темы исследования и ее связь с планами отраслевой науки

Повышение эффективности и безопасности лекарственной терапии
всегда было и остается главной проблемой клинической медицины. Среди
путей ее решения можно обозначить одно из главных условий успешного
лечения - заблаговременное определение результатов лекарственного ответа
пациента на проводимую терапию. Такой подход лежит в основе
персонализированной медицины и позволяет обеспечить выбор терапии с
учетом индивидуальных особенностей пациента, в том числе, генетических.

Вариативность фармакологического ответа известна давно и хорошо описана в различных популяциях и этнических группах. Наиболее изученным препаратом с позиций фармакогенетики является непрямой антикоагулянт варфарин. Варфарин относится к лекарственным средствам, для которых характерны индивидуальные различия в лекарственном ответе, обусловленные целым рядом факторов, определяющих индивидуальную чувствительность к непрямым антикоагулянтам. Общепринято, что генетические особенности пациента в этом случае являются основными.

Поиск клинически эффективных и доступных методов оптимизации выбора фармакотерапии с учетом этнических/фармакогенетических особенностей формирования лекарственного ответа - одна из актуальных проблем современного здравоохранения. Поэтому изучение этнической вариабельности результатов лекарственного воздействия и процессов биотрансформации ЛС (распространенность аллелей) является перспективным для внедрения фармакогенетических исследований в различных популяциях и этнических группах.

Таким образом, вышеизложенное позволяет считать, что диссертационное исследование Царукян Анны Акоповны является **актуальным**.

Важно подчеркнуть, что выполненная работа соответствует задачам научной платформы «фармакология», сформулированным в «Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года».

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Результаты исследования базируются на репрезентативном клиническом материале. На этапе анализа антикоагуляционной активности варфарина обследовано 122 пациента с постоянной формой фибрилляции предсердий, проходивших лечение в Краевом клиническом

кардиологическом диспансере (г. Ставрополь). При изучении распространенности «медленных» аллельных вариантов генов *CYP2C9* и *CYP2D6* обследовано 136 добровольцев. В работе использованы современные клиничко-лабораторные и инструментальные методы исследования, в том числе полимеразная цепная реакция, ультразвуковое исследование сердца, органов брюшной полости, почек. Методы исследования полностью соответствовали поставленной научной цели и задачам исследования.

Автором проведен анализ полученных данных, материал обобщен и статистически обработан с помощью пакета программ SPSS 16.0 for Windows с применением методов параметрической и непараметрической статистики, корреляционного и дисперсионного анализов. Представленные в работе результаты тщательно документированы и наглядно проиллюстрированы таблицами и рисунками. Автор детально анализирует в диссертационной работе полученные результаты, используя собственные факты и данные литературы, обосновывает научные положения, выводы и практические рекомендации.

Новизна исследований и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором на значительном клиническом материале впервые проведена оценка антикоагуляционной активности варфарина у больных с фибрилляцией предсердий в трех этнических группах жителей Ставропольского края (славян, армян, карачаевцев). Впервые выявлены этнические особенности результативности терапии варфарином у армян, славян и карачаевцев. Показано, что представители армянского этноса нуждаются в более низкой суточной дозе варфарина. Впервые определены частоты аллелей и генотипов для генов *CYP2C9* и *CYP2D6* в трех этнических группах Ставропольского края и выявлены этнические различия в их

распространенности. В связи с этим новизна выводов и практических рекомендаций, сформулированных в работе, не вызывает сомнений.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Результаты и выводы диссертационного исследования имеют важное значение для практического здравоохранения. Установлены этнические различия в чувствительности к непрямым антикоагулянтам среди пациентов армянской, славянской и карачаевской национальностей. Представители армянского этноса нуждаются в более низкой подобранной дозе варфарина, они же быстрее достигают целевых значений МНО. Кроме того, большинство эпизодов увеличения МНО выше 3 было зарегистрировано именно у армян.

По результатам генотипирования по аллельным вариантам *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* здоровых добровольцев - представителей изучаемых этносов, установлено, что армяне, проживающие в Ставропольском крае, имеют генетическую предрасположенность к повышенной чувствительности на ЛС, метаболизм которых осуществляется *CYP2C9*. Прежде всего, это касается непрямого антикоагулянта - варфарина.

Ценность работы заключается в том, что для обеспечения эффективной и безопасной терапии непрямыми антикоагулянтами в Ставропольском крае автором предложено проведение обязательного фармакогенетического тестирования при назначении варфарина, в первую очередь, при лечении представителей армянской этнической группы, имеющих высокий риск развития нежелательных лекарственных реакций. В целом, исследование имеет существенную практическую значимость не только для кардиологов, клинических фармакологов и организаторов здравоохранения, но и для врачей первичного звена здравоохранения.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

При назначении варфарина представителям армянской этнической группы, проживающим в Ставропольском крае, для выявления полиморфных аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*, определяющих замедленный метаболизм антикоагулянта, необходимо проводить фармакогенетическое тестирование и включить генотипирование по *CYP2C9* в перечень услуг в системе ОМС. Целесообразность внесения данной медицинской технологии в арсенал специализированных отделений лечебно-профилактических учреждений г.Ставрополя и Ставропольского края определяется тем, что пациенты из этнической группы армян имеют высокий риск гипокоагуляции при приеме варфарина. Больные армяне достигают целевых значений МНО при дозах антикоагулянта меньших, чем у славян и карачаевцев. У армян чаще возникают эпизоды увеличения МНО выше 3.

Целесообразно включение результатов диссертационной работы в программу дополнительного профессионального образования врачей по клинической фармакологии.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа Царукян Анны Акоповны «Этнические особенности применения варфарина у жителей Ставропольского края: клинические и фармакогенетические аспекты» изложена на 138 страницах компьютерного текста, содержит 5 таблицу и 5 рисунков.

Материал диссертации включает традиционные для такой научно-квалификационной работы разделы: введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 39 отечественных и 168 зарубежных источников. Анализ содержания диссертации показывает, что в ходе работы автор выполнил поставленные задачи, о чем свидетельствуют сделанные выводы и

практические рекомендации.

Внедрение результатов исследования

Материалы диссертации внедрены и используются в работе учреждений здравоохранения г. Ставрополя: ГБУЗ СК «Краевой клинический кардиологический диспансер», ГБУЗ СК «Краевая клиническая больница», ГБУЗ СК «Городская клиническая больница №3», ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии». Полученные в результате диссертационного исследования данные используются в учебном процессе на курсе преподавания клинической фармакологии кафедры клинической фармакологии, аллергологии и иммунологии с курсом ДПО в ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России при обучении студентов, а также интернов, клинических ординаторов и врачей на факультете дополнительного профессионального образования.

Критические замечания

Принципиальных замечаний нет.

Заключение

Диссертационная работа Царукян Анны Акоповны «Этнические особенности применения варфарина у жителей Ставропольского края: клинические и фармакогенетические аспекты» выполнена лично автором.

Диссертация является научной квалификационной работой, завершённым исследованием, в котором на современном уровне решена актуальная научная задача по выявлению этнических особенностей антикоагуляционной активности непрямого антикоагулянта варфарина у жителей Ставропольского края, и предложено решение по оптимизации его применения с помощью фармакогенетического тестирования у лиц с высоким риском развития нежелательных лекарственных реакций, что имеет

важное практическое значение для терапии, кардиологии и клинической фармакологии.

Диссертация Царукян Анны Акоповны «Этнические особенности применения варфарина у жителей Ставропольского края: клинические и фармакогенетические аспекты» соответствует специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) и п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., в части требований, предъявляемых к кандидатским диссертациям, а сам автор достоин присуждения ему ученой степени кандидата медицинских наук.

Отзыв обсужден на заседании кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Протокол № 1 от «27» января 2015 г.

Заведующий кафедрой клинической фармакологии
и пропедевтики внутренних болезней
Государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего профессионального образования
«Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М.Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

www.mma.ru

E-mail: rektorat@mma.ru

Тел.: +7(499)248-05-53

Доктор медицинских наук
по специальности 14.03.06 – фармакология,
клиническая фармакология
профессор, академик РАН

Кукес Владимир Григорьевич

Подпись д.м.н., профессора, академика РАН Кукеса В.Г. «заверяю»

Основные публикации, близкие по тематике диссертационного исследования:

1. Герасимова, К.В. Клинико-экономический анализ применения фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования непрямого антикоагулянта варфарина в клинической практике / К.В.Герасимова, М.В.Авксентьева, Д.А.Сычев, А.О.Чикало, Е.В. Гаврисюк, В.Г. Кукес // Медицинская генетика. - 2013. - Т.12. - № 1 (127). - С. 36-39.
2. Кукес, В.Г. Персонализированная медицина в клинической фармакологии: от мифа к реальной клинической практике / В.Г.Кукес, Д.А.Сычев, В.В.Смирнов, М.Р.Хаитов, Р.М.Хаитов, Р.В. Петров // Физиология и патология иммунной системы. - 2013. - Т. 17. - № 1. - С. 3-13.
3. Sychev, D.A. *CYP2C9* And *VKORC1* Gene Polymorphism Is Inessential For Bleeding Development Under Conditions Of Oral Application Of Anticoagulant Acenocoumarol In Russian Patients At High Risk Of Thromboembolic Complications / Sychev D.V., Tashenova A.I., Kukes V.G., Kukes I.V., Ignatyev I.V., Emelyanov N.V., Milovanova V.V., Kossovskaya A.V. // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. - 2012. - С. 1-3.
4. Сычев, Д.А. Влияние полиморфизма генов *CYP2C9* и *VKORC1* на развитие кровотечений при применении орального антикоагулянта аценокумарола у российских пациентов с высоким риском тромбозомболических осложнений / Сычев Д.А., Игнатъев И.В., Емельянов Н.В., Милованова В.В., Косовская А.В., Ташенова А.И., Кукес В.Г. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2012. - Т. 153. - № 6. - С. 869-871.
5. Shumyantseva, V.V., The influence of b-group vitamins on monooxygenase activity of cytochrome P450 3A4: pharmacokinetics and electro analysis of the catalytic properties / Shumyantseva V.V., Bulko T.V., Archakov A.I., Shich E.V., Machova A.A., Kukes V.G., Sizova O.S., Ramenskaya G.V., Usanov S.A. // Biochemistry (Moscow) Supplement. Series B: Biomedical Chemistry. - 2012. - Т. 6. - № 1. - С. 87-93.
6. Сычев, Д.А. Клиническое значение взаимодействия не прямых антикоагулянтов с фитопрепаратами: предпосылки для внесения информации в инструкции / Сычев Д.А., Ших Е.В., Булаев В.М., Кукес В.Г. // Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия. -2012. - № 1. - С. 39-44.
7. Шумянцева, В.В. Влияние витаминов группы в на монооксигеназную активность цитохрома P450 3A4: фармакокинетические исследования и электроанализ каталитических свойств / Шумянцева В.В., Ших Е.В., Махова А.А., Булко Т.В., Кукес В.Г., Сизова О.С., Раменская Г.В., Усанов С.А., Арчаков А.И. // Биомедицинская химия. - 2011. - Т. 57. - № 3. - С. 343-354.
8. Сычев, Д.А. Практическое использование фармакогенетического тестирования для персонализации применения противоопухолевых лекарственных средств: обзор регламентирующих документов / Сычев Д.А., Захарова И.А., Кукес В.Г. // Здравоохранение Дальнего Востока. - 2011. - № 3 (49). - С. 61-66.
9. Сычев, Д.А. Фармакогенетическое тестирование - новая медицинская технология / Сычев Д.А., Кукес В.Г., Ташенова А.И. // Рецепт. - 2011. - № 1. - С. 51-58.

10. Сычев, Д.А. Фармакогенетическое тестирование: принципы клинического применения и интерпретации результатов / Сычев Д.А., Муслимова О.В., Гаврисюк Е.В., Косовская А.В., Кукес В.Г., Цветов В.М. // Справочник заведующего КДЛ. - 2011. - № 3. - С. 22-33.
11. Сычев, Д.А. Методология создания и функционирования центров персонализированной антикоагулянтной терапии: взаимодействие лабораторных и клинических методов повышения эффективности и безопасности фармакотерапии / Сычев Д.А., Гаврисюк Е.В., Поликарпова О.А., Аль-Ахмед Фейсал, Кукес В.Г. // Справочник заведующего КДЛ. - 2011. - № 10. - С. 5-12.
12. Кукес, В.Г. Влияние полиморфизма гена CYP2D6 на фармакокинетику первого отечественного альфа-бета-адреноблокатора альбетор-лонг / Кукес В.Г., Беляева С.А. // Биомедицина. - 2011. - Т. 1. - № 4. - С. 52-54.
13. Сычев, Д.А. Фармакогенетические технологии персонализированной медицины: оптимизация применения лекарственных средств / Сычев Д.А., Муслимова О.В., Гаврисюк Е.В., Косовская А.В., Кукес В.Г. // Terra Medica. - 2011. - № 1. - С. 4-9.
14. Makhova, A.A. Electroanalysis of cytochrome P450 3A4 catalytic properties with nanostructured electrodes: the influence of vitamin B group on diclofenac metabolism / Makhova A.A., Shumyantseva V.V., Shich E.V., Bulko T.V., Kukes V.G., Sizova O.S., Ramenskaya G.V., Usanov S.A., Archakov.I. // BioNanoScience. - 2011. - Т. 1. - С. 46-52.