

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора кафедры
клинической фармакологии и терапии
ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного
образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Савельевой Марины Ивановны
на диссертацию 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 диссертации

Диссертационная работа Царукян А.А. посвящена вопросам оптимизации фармакотерапии больных, принимающих непрямые антикоагулянты (варфарин). Применение препаратов этой группы является краеугольным камнем современной антитромботической терапии. Доказательные исследования показали высокую эффективность варфарина для предотвращения инсульта, повторного инфаркта миокарда, предупреждения тромбозов и эмболий. Однако при наличии схем титрования дозы препарата и строгости контроля уровня коагуляции не всегда удается эффективно бороться с основным осложнением - кровотечениями. Реальная возможность снизить риск развития кровотечений и сократить сроки подбора индивидуальной дозы препарата - использование методов персонализированной медицины. Применение фармакогенетического тестирования для индивидуализации дозирования варфарина может способствовать уменьшению сроков подбора его дозы, снижению частоты эпизодов чрезмерной гипокоагуляции, кровотечений, госпитализаций пациентов по поводу кровотечений и тромботических осложнений. Считается, что генетические особенности пациента почти на 50% определяют лекарственный ответ. Для варфарина является доказанным влияние генетического полиморфизма ферментов биотрансформации, в частности *CYP2C9*. Вместе с тем, генетический полиморфизм *CYP2C9* имеет существенную вариативность у различных этносов. Для многонационального

Ставропольского края крайне важно иметь целостную картину полиморфизма *CYP2C9* при лечении варфарином.

В связи с этим актуальность работы А.А.Царукян «Этнические особенности применения варфарина у жителей Ставропольского края: клинические и фармакогенетические аспекты» не вызывает сомнений.

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

В процессе выполнения диссертационного исследования автором проведена сравнительная оценка антикоагуляционной активности варфарина в рамках проспективного клинико-лабораторного исследования, а также фармакогенетический анализ распространенности «медленных» аллельных вариантов генов *CYP2C9* (*CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*) и *CYP2D6* (*CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*) среди населения Ставропольского края у представителей изучаемых этнических групп. Дизайн исследования тщательно продуман, учтены критерии включения и исключения исследуемых. Представленная диссертационная работа выполнена с применением современных методов, адекватных поставленным задачам работы.

Основные выводы научно-исследовательской работы, сделанные автором, соответствуют цели и поставленным задачам исследования.

Представленные научные положения, выводы и практические рекомендации свидетельствуют о решении поставленных задач и достижении цели исследования. Следовательно, можно заключить, что диссертация Царукян А.А. характеризуется достаточной обоснованностью научных положений, выводов и рекомендаций.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

В диссертации А.А.Царукян 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, у них же выявлен наибольший риск развития геморрагических осложнений при применении 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.

Диссертация выполнена с привлечением значительного клинического материала. В работе использованы современные молекулярные методы фармакогенетического анализа, адекватные поставленным цели и задачам исследования. Проведена процедура рандомизации для выбора представителей этнических групп: славяне (русские и украинцы), армяне и карачаевцы. Автором применены современные методы статистической обработки цифровых данных. В связи с этим достоверность полученных результатов и сделанных выводов не вызывает сомнений.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность, замечания по оформлению диссертации

Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 207 источников (39 - отечественных и 168 - зарубежных). Работа иллюстрирована 51 таблицей, 5 рисунками.

Знакомство с обзором литературы убеждает в хорошей осведомленности автора, умении разбираться в многочисленных, зачастую противоречивых фактах. Благодаря этому, в дальнейшем удастся четко сформулировать проблему и собственные задачи. Следует отметить, что в процессе анализа литературы компилируются сведения из разных, хотя и сопряженных областей знаний.

Во второй главе представлена характеристика больных, включенных в исследование. Обозначены критерии включения и исключения больных. Сравнительный анализ антикоагуляционной активности варфарина проводился

на основании проспективного клинико-лабораторного исследования 122 больных с постоянной формой фибрилляции предсердий, находившихся на лечении в Краевом клиническом кардиологическом диспансере (г. Ставрополь). Исследование распространенности «медленных» аллельных вариантов генов *CYP2C9* и *CYP2D6* проведено у 136 добровольцев. Оба этапа работы предусматривали включение исследуемых, являющихся представителями этносов коренного населения Ставропольского края - славян, армян и карачаевцев. Также описаны клинико-лабораторные и инструментальные методы обследования пациентов, включенных в исследование.

В третьей главе изложены полученные автором результаты. Представлены данные сравнительного анализа антикоагуляционной активности варфарина у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий, являющихся представителями изучаемых этнических групп. Проведено сравнение средних подобранных доз варфарина в соответствии с целевым значением МНО, а также проанализирована частота зарегистрированных эпизодов МНО, выходящих за пределы терапевтических значений у больных из трех этнических групп. В ходе исследования были установлены этнические различия в чувствительности к непрямым антикоагулянтам среди пациентов армянской, славянской и карачаевской национальностей. У армян терапевтический диапазон МНО обеспечивали более низкие дозы варфарина, кроме того, частота эпизодов увеличения МНО выше 3 была наибольшей у больных из армянской этнической группы.

Проведен сравнительный анализ распределения аллелей и формируемых ими генотипов *CYP2C9* и *CYP2D6* у представителей изучаемых этносов. У армян установлена большая частота аллельного варианта *CYP2C9*3*, а также наибольшая распространенность генотипов «медленного» метаболизма по *CYP2C9* (*CYP2C9*1/*3*, *CYP2C9*3/*3*) по сравнению с группой представителей славян и карачаевцев. Это позволяет предположить, что армяне, проживающие в Ставропольском крае, имеют генетическую предрасположенность к повышенной чувствительности к лекарственным средствам,

метаболизирующимся с участием *CYP2C9*, и, прежде всего, к варфарину.

В четвертой главе проводится обсуждение полученных результатов в сравнении с данными литературы.

Выводы и практические рекомендации подводят итог диссертационной работе.

В ходе ознакомления с работой принципиальных замечаний не возникло. Однако хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Какова значимость проверки соответствия соотношения генотипов *CYP2C9* и *CYP2D6* в трех исследуемых этнических группах закону Харди-Вайнберга?

2. Почему автором выбран для дополнительного исследования в группе здоровых добровольцев фермент биотрансформации *CYP2D6* и определен его генетический полиморфизм в трех исследуемых этнических группах, несмотря на то, что данный фермент не принимает непосредственного участия в метаболизме варфарина?

Заданные вопросы носят дискуссионный характер и не умаляют достоинств работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

В автореферате диссертации полно отражены основные результаты работы. Следует отметить, что результаты диссертационной работы апробированы на различных научных форумах и полностью представлены в научной печати (15 публикаций, из них 4 в журналах рекомендованных ВАК для представления диссертационных материалов).

Практическая ценность работы

Диссертация А.А.Царукян имеет очевидную практическую ценность. Ее результаты могут быть использованы в клинической практике лечебно-профилактических учреждений кардиологического и терапевтического профиля, учебном процессе ВУЗов на кафедрах клинической фармакологии, кардиологии и терапии.

Заключение

Диссертационная работа А.А.Царукян «Этнические особенности применения варфарина у жителей Ставропольского края: клинические и фармакогенетические аспекты» является завершённым научным исследованием, в результате которого определены пути оптимизации фармакотерапии варфарином. Выводы, практические рекомендации, научные положения, выдвинутые автором, вытекают из изложенного материала, подтверждены результатами, полученными в ходе исследования.

Таким образом, диссертация А.А.Царукян «Этнические особенности применения варфарина у жителей Ставропольского края: клинические и фармакогенетические аспекты» является законченной квалификационной научно-исследовательской работой, в которой решена важная для клинической фармакологии задача – оптимизация фармакотерапии варфарином с учетом этнических особенностей у жителей Ставропольского края. По практической, теоретической значимости работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор заслуживает присуждения ему искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06. - фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент

профессор кафедры клинической фармакологии
и терапии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1
тел.: +7 (499) 252-21-04
Факс: +7 (499) 254-98-05

www.rmapo.ru

e-mail: rmapo@rmapo.ru

доктор медицинских наук по специальности
14.03.06 - фармакология,
клиническая фармакология

Савельева Марина Ивановна

Подпись д.м.н. Савельевой М.И. «заверяю»

Публикации, близкие к теме диссертационного исследования

1. Савельева М.И. Клинико-фармакологические подходы к оптимизации фармакотерапии депрессивных расстройств (фармакокинетические, фармакогенетические, клинические, этнические и образовательные аспекты) Автореф. док. дисс. Москва, 2009
2. Савельева М.И., Сычев Д.А., Раменская Г.В., Кукес В.Г. Влияние аллельных вариантов изофермента CYP2D6 на фармакокинетику amitriptilina. – Фармация. – 2009. - №1. – С. 47 – 50.
3. Сычев Д.А., Игнатъев И.В., Емельянов Н.В., Савельева М.И., Дмитриев В.А., Кукес В.Г., Герасимова К.В. Фармакогенетическое тестирование: первые шаги в реальной клинической практике и проблемы стандартизации // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2009. - №1. – С. 43 – 52.
4. Ташенова А.И., Исмагилов Т.Г., Савельева М.И., Кукес В.Г. Влияние полиморфизма гена MDR1, кодирующего Р-гликопротеин, на развитие неблагоприятных побочных реакций при применении антидепрессантов в условиях стационара психиатрического профиля // Биомедицина. - 2010. - №4. – С. 46-50.
5. Сычев Д.А., Рябова А.В., Савельева М.И. Обоснование кратности применения «новых» оральные антикоагулянты у пациентов с фибрилляцией предсердий: взгляд клинического фармаколога // Клиническая фармакология и терапия. – 2014. – 23(1). – С. 75-80.
6. Крюков А.В., Сычев Д.А., Рябова А.В., Савельева М.И., Исина З.Б. Терапевтический лекарственный мониторинг в клинике внутренних болезней: рекомендации для практикующих врачей с позиции доказательной медицины. – Клиническая фармакология и терапия. – 2014. – 23(5). – С. 84-90.