

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой клинической фармакологии ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России Батищевой Галины Александровны на диссертацию Царукян Анны Акоповны «Этнические особенности применения варфарина у жителей Ставропольского края: клинические и фармакогенетические аспекты», представленной к защите в диссертационный совет Д 208.008.02 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертации

Настоящее диссертационное исследование посвящено повышению эффективности и безопасности применения непрямых антикоагулянтов. Актуальность исследования подтверждает высокая частота применения препаратов данной фармакологической группы у больных с высоким риском тромбообразования. Это особенно важно для пациентов с фибрилляцией предсердий, у которых современные клинические рекомендации однозначно рекомендуют длительный прием пероральных антикоагулянтов.

Среди назначаемых в клинической практике лекарственных средств эффективность варфарина доказана в многочисленных исследованиях. Для препарата определено «терапевтическое окно» создания «идеальной медианы гипокоагуляции», обоснован режим дозирования, методы мониторингования эффективности и безопасности. К настоящему времени установлена прямая зависимость уровня антикоагуляционной активности варфарина от генетически обусловленной скорости метаболизма CYP2C9. Кроме того, существует гетерогенность фармакологического ответа в различных этнических группах, что определяет эффект препарата в отдельно взятых популяциях.

Целью диссертационного исследования является оптимизация применения варфарина у представителей трех этнических групп Ставропольского края: славянской (этнические русские и украинцы),

армянской и карачаевской на основании изучения антикоагуляционной активности препарата и генотипирования *CYP2C9*. В данном исследовании контроль безопасного назначения антикоагулянтов с учетом фармакогенетических особенностей жителей, относящихся к трем наиболее многочисленным этническим группам Северного Кавказа, относится к одному из важных направлений клинической фармакологии - этнофармакологии.

Название работы соответствует поставленной цели. Задачи исследования сформулированы с учетом необходимости обеспечения эффективности и безопасности применения варфарина. Особое внимание уделено вопросу прогноза результативности лекарственного воздействия в зависимости от этнических групп населения Ставропольского края.

Новизна проведенных исследований и полученных результатов, выводов и рекомендаций

Автором впервые выявлена распространенность частот аллелей и генотипов *CYP2C9* в этнических группах Ставропольского края и определено преобладание «медленного» полиморфного маркера *CYP2C9*3* у армян (15,8%), по сравнению со славянами (6,3%) и карачаевцами (10%). При этом определен высокий риск неконтролируемой коагулопатии у лиц армянской этнической группы, что указывает на необходимость снижения сточных доз варфарина.

Существенным вкладом в определение характера индивидуальной переносимости лекарственной терапии являются полученные в результате диссертационного исследования сведения о высокой частоте встречаемости «медленного» аллельного варианта *CYP2D6*4* у представителей карачаевцев, а распределение частот аллелей (*CYP2D6*4*) и генотипов *CYP2D6* (*CYP2D6*1/*4*), ассоциирующихся со сниженной скоростью биотрансформации лекарственных средств - субстратов *CYP2D6*

свидетельствует о возможности повышенной чувствительности представителей карачаевцев к препаратам - субстратам *CYP2D6*.

Полученные данные имеют перспективное значение для разработки стратегии безопасного применения препаратов с возможностью дальнейших исследований в области персонализированной медицины у жителей Ставропольского края.

Значимость результатов, полученных в диссертации, для теории и практики.

На основании результатов исследования автором рекомендовано внедрение в работу медицинских организаций Ставропольского края фармакогенетического тестирования аллелей и генотипов *CYP2C9* при проведении антикоагулянтной терапии у представителей армянской этнической группы, которые имеют более высокий риск развития осложнений при терапии варфарином, чем славяне и карачаевцы.

Проведение фармакогенетического исследования частот аллелей и генотипов *CYP2D6* показано больным с высоким риском развития побочных реакций при назначении препаратов - субстратов *CYP2D6*.

Полученные результаты открывают возможность для оптимизации безопасного применения лекарственных препаратов, что имеет важное клиническое значение для многонационального населения Ставропольского края, Это подтверждается внедрением результатов диссертации в практику ГБУЗ СК «Краевой клинический кардиологический диспансер», ГБУЗ СК «Краевая клиническая больница», ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии», ГБУЗ СК «Городская клиническая больница №3».

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность положений, выносимых на заидиту, и выводов определяется достаточным объемом материалов исследования, данными фармакогенетического тестирования, включая определение аллельных вариантов гена *CYP2C9* (*CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*) и гена *CYP2D6* (*CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*), тщательностью качественного и количественного анализа, применением современных методов статистической обработки информации.

Оценка содержания диссертации

Материалы диссертации изложены на 138 страницах машинописного текста, включают введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты исследований, их обсуждение, выводы, практические рекомендации. Работа включает 51 таблицу и 5 рисунков. Список литературы представлен 39 отечественным и 168 зарубежными источниками.

Структура диссертации традиционна. Введение содержит обоснование актуальности диссертационного исследования, указана степень научной разработанности темы, вытекающие из этого цель и задачи.

В обзоре литературы автор подробно описывает фармакогенетические основы формирования фармакологического ответа, современное состояние вопроса клинической значимости генетического полиморфизма *CYP2C9* и *CYP2D6*, подходы к выбору режимов дозирования антикоагулянтов. В обзоре подробно указаны сведения о клиническом значении фармакогенетического тестирования при назначении варфарина. При чтении обзора литературы следует отметить аналитический подход в изложении материала по вопросам осложнений лекарственной терапии антикоагулянтами и возможные пути оптимизации их назначения в клинической практике.

Во второй главе представлен дизайн исследования, характеристика больных, включенных в исследование. Работа выполнена в дизайне проспективного клинико-лабораторного исследования, включающего 122 больных с постоянной формой фибрилляции предсердий.

Проведенное исследование включало два этапа - сравнительный анализ антикоагуляционной активности варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий и исследование распространенности «медленных» аллельных вариантов генов *CYP2C9* (*CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*) и *CYP2D6* (*CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*) среди населения Ставропольского края. Все пациенты, включенные в исследование, являлись представителями этнических групп коренного населения (славяне, армяне, карачаевцы), всего 136 человек, давшие согласие на участие в обследовании.

В третьей главе автор приводит результаты сравнительного анализа антикоагуляционной активности варфарина у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий из этнических групп Ставропольского края в соответствии с терапевтическим диапазоном МНО, представлен анализ частоты зарегистрированных эпизодов МНО, выходящих за пределы целевых значений у больных обследованных трех этнических групп.

В результате исследования установлены различия в чувствительности к варфарину у пациентов, являющихся представителями армянской, славянской и карачаевской этнических групп. По результатам сравнительного анализа распределения аллелей и генотипов *CYP2C9* среди представителей армян зарегистрирована наибольшая распространенность генотипов «медленного» метаболизма по *CYP2C9* (*CYP2C9*1/*3*, *CYP2C9*3/*3*), по сравнению с группой представителей славян и карачаевцев.

Полученные данные указывают на этнические различия в действии варфарина, обусловленные генетической предрасположенностью и вариативностью метаболизма с участием *CYP2C9*.

При исследовании скорости окисления с участием *CYP2D6* путем изучения распространенности «медленных» аллельных вариантов *CYP2D6*3* и *CYP2D6*4* определена большая частота *CYP2D6*4* в группе карачаевцев - 20%, тогда как у славян и армян - 11,4%. В исследовании выявлена максимальная частота *CYP2D6*1/*3* и *CYP2D6*1/*4* у карачаевцев (40%), и

минимальная - в группе армян (22,9%), что связано с межэтническими особенностями метаболизма лекарственных препаратов различных групп населения Ставропольского края.

Четвертая глава содержит обсуждение полученных результатов. Автор приводит анализ собственных данных, сопоставляя их с результатами отечественных и зарубежных исследований.

Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования резюмируют полученные сведения, являются обоснованными и достоверными, соответствуют поставленным в работе задачам.

Автореферат отражает содержание диссертации, материалы которой опубликованы в 15 печатных работах, из них 4 - в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации для публикаций основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Результаты исследования включены в учебный процесс на кафедре клинической фармакологии, аллергологии и иммунологии с курсом ДПО в ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Результаты исследования желательно отразить в форме монографии либо учебно-методического пособия с грифом УМО. Это имеет важное научно-практическое значение для врачей лечебной сети, учитывая значительный фактический материал, полученный автором по проблеме индивидуальной переносимости терапии антикоагулянтом варфарином.

В процессе знакомства с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Какова стартовая доза варфарина с учетом этнических особенностей населения Ставропольского края?
2. Каков патогенез геморрагических осложнений при терапии варфарином и существует ли необходимость выбора средств фармакологической коррекции с учетом генетических особенностей пациента?

Заключение

Диссертационная работа Царукян Анны Акоповны «Этнические особенности применения варфарина у жителей Ставропольского края: клинические и фармакогенетические аспекты» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной задачи для научной специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология - оптимизация применения непрямого антикоагулянта варфарина у жителей Ставропольского края, что имеет важное народно-хозяйственное значение и полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Постановления Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология, а ее автор заслуживает присвоения искомой ученой степени кандидата медицинских наук

Официальный оппонент

заведующий кафедрой клинической фармакологии ГБОУ
ВПО «Воронежская государственная медицинская академия
им. Н.Н.Бурденко» Минздрава РФ доктор медицинских наук
по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая
фармакология

профессор

Галина Александровна Батищева

394005, п Воронеж, ул. Студенческая, д. 10 Email:

secr@vsmaburdenko.ru Тел.: (473) 259-38-05

Подпись д.м.н., профессора Г.А. Батищевой удостоверяю:

Секретарь Ученого совета ГБОУ ВПО «Воронежская

государственная медицинская академия имени Н.Н.

Бурденко» Минздрава РФ

доктор медицинских наук, профессор

А.А.Зуйкова

Список работ проф. Батищевой Г.А.

1. Клинические особенности течения острой крапивницы у больных лекарственной и пищевой аллергией / Ю.Н.Чернов, Г.А.Батищева, А.М.Проскуренко [и др.] // Биомедицина. – 2011. – Т.1. - №4. – С. 145 – 147.
2. Реальная значимость прогнозирования резистентных форм артериальной гипертензии у работников железнодорожного транспорта с учетом генетических маркеров / Ю.Н.Чернов, В.В.Новомлинский, Г.А.Батищева [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т.ХVIII. – №2. – С. 472 -476.
3. Анализ современных подходов к решению проблемы болевого синдрома – патогенез, клинические проявления, фармакологическая коррекция / Е.Ю.Поединок, Г.А.Батищева, Ю.Н.Чернов // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2013. – Т. 12. - №2. – С. 412 – 415.