

ОТЗЫВ

Официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России Колбина А.С. на диссертационную работу Чертовских Яны Валерьевны «Персонализация терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия): фармакогенетические аспекты», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. – Фармакология. Клиническая фармакология.

Актуальность диссертационной темы

Персонализированная медицина – современный тренд системы здравоохранения во всем мире. Фармакогенетические исследования при этом являются авангардом данного направления. Активно изучается клиническое значение полиморфизма генов, кодирующих ферменты биотрансформации, в частности изоферментов цитохрома Р-450. Известно, что метаболизаторы и медленные метаболизаторы имеют различный фармакологический ответ, который влияет на эффективность и безопасность терапии. Так, пациенты с хронической сердечной недостаточностью, гетерозиготы и гомозиготы по CYP2D6*4, чаще нуждаются в более низких дозах β-адреноблокатора метопролола по сравнению с пациентами – носителями дикого генотипа. Необходимость повышения эффективности назначения лекарственных препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в этнических группах остается актуальной проблемой в связи с многонациональностью Российской Федерации.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность научных положений подтверждается достаточным объёмом выборки пациентов. В исследование включено 931 пациентов

этнических якутов, принимающих лечение антиагрегантами - клопидогрелом и антикоагулянтами – варфарином и дабигатраном, статинами и в-блокаторами – метопрололом или бисопрололом. Достоверность исследования подтверждается и группой сравнения – 1514 этнических русских пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В ходе диссертационной работы проведено необходимое количество генетических исследований, соответствующих целям и задачам.

Статистическая обработка выполнена с применением методов описательной статистики, оценки достоверности непараметрического распределения данных, коэффициента корреляции (Statistica 12). Научные положения, выводы и рекомендации опираются на клинические и лабораторные данные, сформулированы корректно, имеют научно-практическую значимость.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Научная новизна диссертации Чертовских Я.В. определяется тем, что впервые в России определена чувствительность у якутов с сердечно-сосудистыми заболеваниями к терапии антагонистом витамина К - варфарином и бета-адреноблокаторам – бисопрололу и метопрололу. В исследовательской работе выносятся положения, что фармакогенетические исследования генов CYP2C9, VKORC1, CYP2D6 у этнических якутов позволяют прогнозировать подобранные дозы антагонистов витамина К и бета-блокаторов. Впервые на выборке якутских пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями изучена распространенность аллелей и генотипов генов CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, SLCO1B1, CES1 в сравнении с этническими русскими. Выводы диссертации аргументированы. Заключение и практические рекомендации обоснованы полученными в работе результатами.

Таким образом, достаточный объем исследований, новизна

использованных методик и статистической обработки полученных данных свидетельствуют о достоверности положений и выводов диссертации.

Практическая значимость и рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Значимые различие в подобранной дозе антагониста витамина К – варфарина у якутов и этнических русских требуют персонализированного дозирования варфарина в амбулаторной практике врача. Выявлена ассоциация генотипов *CYP2C9**1/*2 и *CYP2C9**1/*3 с подобранной дозой варфарина у якутских пациентов. В исследовании показаны перспективы использования генотипирования. Так полиморфизм -1639 A/A *VKORC1* прогнозирует использования более низкой дозы варфарина, чем носительство GA и GG. При этом распространенность изоферментов цитохрома P-450 по чувствительному генотипу *VKORC1* у якутов оказалась значительно более высокой, чем у этнических русских – 60% vs 13.7%. Применение варфарина будет способствовать профилактике тромбозов, безопасности антикоагулянтной терапии. Фармакогенетическое тестирование в-блокаторов способствует безопасности фармакотерапии в разных этнических группах (носительство генотипа GA по *CYP2D6**4 (*G1846*) со специфичностью 96% прогнозирует назначение бисопролола в дозе 2,5 мг/сутки).

Выявление клинически значимых генотипов для пациентов со стентированием коронарных сосудов, принимающих клопидогрел будет способствовать снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Более частая встречаемость у этнических русских, чем у якутов, аллеля T при генотипировании *CES1* указывает на альтернативную антикоагулянтную терапию у якутов с неклапанной фибрилляцией предсердий.

Результаты данного исследования рекомендовано использовать врачам первичного звена, реаниматологам, кардиологам, терапевтам.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности

Диссертационная работа, представленная к рецензированию, представляет собой машинописную рукопись на 145 страницах набранного на компьютере текста.

В главе “Введение” представлены актуальность исследования, сформулированы цели и задачи, которые в дальнейшем раскрываются в работе; сформулированы положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая значимость работы. Обзор литературы отражает состояние исследуемой проблемы. В нем содержатся эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и смертности в Российской Федерации и Якутии как регионе, описывается доказательная база лекарственных препаратов, наиболее часто применяемых у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и проблемы, связанные с применением данных препаратов. Поднимается проблема кровотечений при приеме пациентами антикоагулянтов и антиагрегантов на основании крупных исследований, рабдомиолиза и миопатии при приеме статинов. Освещена проблема различий нежелательных явлений при приеме в-блокаторов у быстрых и медленных метаболизаторов. Показаны нежелательные реакции варфарина, статинов, клопидогреля и дабигатрана в зависимости от фармакогенетических исследований. В разделе фармакогенетика подробно описываются этнические различия в частоте встречаемости полиморфизмов, влияющих на дозирование лекарственных препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В главе 2 “Материалы и методы исследования” подробно описана характеристика пациентов для исследования этнической чувствительности на примере терапии антагонистами витамина К и блокаторами; характеристика пациентов, планирующих или принимающих варфарин, клопидогрел, метопролол и бисопролол для изучения частоты аллелей и генотипов, ассоциированных с чувствительностью к терапии лекарственными препаратами, применяемыми у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в этнических группах, проживающих в Республике Саха

(Якутия). Представлено анкетирование врачей и пациентов в медицинских организациях, где доступно фармакогенетическое тестирование и не доступно с целью определения приверженности к терапии на основе фармакогенетических исследований. Подробно представлена методика определения и интерпретация полиморфизмов CYP2C9, VKOR, CYP2C19, SLCO1B1, CES1, CYP2D6.

Результаты исследований представлены в главе “Результаты и их обсуждение”, включающие подглавы: этническая чувствительность к терапии путем сопоставления подобранных доз варфарина, метопролола, бисопролола у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями из этнических групп якутов и этнических русских – сравниваются подобранные дозы варфарина и метопролола. В подглаве вклад фармакогенетических факторов в этническую чувствительность к терапии выявлена ассоциация подобранных доз варфарина, метопролола, бисопролола и генотипов у якутов и этнических русских; оценка возможности использования фармакогенетического тестирования CYP2C9, VKORC1 и CYP2D6 для прогнозирования индивидуального режима дозирования антагонистов витамина К и бета-адреноблокаторов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Изучена распространенность генотипов CYP2C9, VKOR, CYP2C19, SLCO1B1, CES1, CYP2D6.

Таким образом, автором осуществлен достаточный объем исследований для решения поставленных задач. Методическая часть работы соответствует специализации. Выводы диссертации и практические рекомендации отражают ответы на поставленные в задачах вопросы.

Все вышеперечисленное, свидетельствует о завершенности работы в целом.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 5 публикаций в изданиях, индексируемых в международной базе данных

Scopus, зарегистрирована 1 электронная программа «Лекген» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2016611505).

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Чертовских Я.В. соответствует основным положениям диссертации с отражением актуальной темы, научной новизны, основных результатов и их обсуждений, выводов и практических рекомендаций.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертация Чертовских Яны Валерьевны на тему «Персонализация терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия): фармакогенетические аспекты» по специальности 3.3.6. – Фармакология. Клиническая фармакология является законченной и самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой достигнута цель исследования - Персонализация медикаментозной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с учетом этнической чувствительности, оцененной по результатам фармакогенетического тестирования в Республике Саха (Якутия).

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Чертовских Яны Валерьевны «Персонализация терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия): фармакогенетические аспекты» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук согласно пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской

T