

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор – проректор
по научной работе ФГАОУ ВО
«Российский университет дружбы народов»
доктор философских наук,
профессор И.С. Кирабаев

2018 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки о значимости диссертационной работы Румянцева Николая Александровича «Анализ применения фармакогенетического тестирования для индивидуализации применения пероральных антикоагулянтов и статинов у пациентов терапевтического профиля в условиях функционирования центра персонализированной медицины», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.06 -фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность диссертационной темы

Высокая актуальность темы диссертационной работы Румянцева Н.А. обусловлена частым применением варфарина и препаратов группы статинов на территории РФ. Не смотря, на появление на рынке «новых» оральных антикоагулянтов, частота применения варфарина в РФ долгое время будет оставаться высокой по причине значительно большей стоимости препаратов данного класса при схожей эффективности и безопасности на фоне их применения по сравнению с варфарином. Однако, на фоне применения варфарина наблюдается широкая вариабельность подобранной дозы, которая может находиться в диапазоне 0.5-20 мг в сутки.

В настоящее время опубликовано большое количество работ, доказывающих взаимосвязь наличия полиморфизма CYP2C9 и VKORC1 и эффективностью/безопасностью применения варфарина. Разработаны алгоритмы персонализированного подбора дозы варфарина, однако данные, полученные в ходе исследований весьма противоречивы и не могут быть интерпретированы для применения данной методики в условиях отечественного здравоохранения. В ряде работ показаны преимущества данной методики с точки зрения уменьшения срока

подбора дозы варфарина и большей стабильности антикоагулянтного эффекта в начале терапии варфарином, однако, не в одной из проведенных работ не проводилась комплексная оценка, включающая отдаленные результаты терапии варфарином и их возможной зависимости от выявленного полиморфизма CYP2C9 и VKORC1.

Статины – наиболее часто применяемый класс препаратов, назначаемых для коррекции гиперлипидемии, при этом у большого количества пациентов применение статинов не позволяет достичь снижения уровня ЛПНП или приводит к развитию различных нежелательных явлений. Развитие статино-опосредованных НЛР все чаще связывают с имеющимся полиморфизмом SLCO1B1, который приводит к изменению в работе переносчиков органических анионов, отвечающих за поглощение статинов гепатоцитами. Так, у пациентов - носителей аллельного варианта SLCO1B1*5 на фоне применения статинов риск развития поражения мышечной ткани на фоне терапии статинами в 16.9 раз выше, чем в популяции в целом. С учетом установленной зависимости повышения профилактической эффективности терапии статинами и длительности их применения особенно важным становится оценка возможного влияния полиморфизма SLCO1B1 на эффективность и безопасность применения статины в долгосрочной перспективе, что было выполнено автором в ходе данной работы. Настоящее исследование представляет собой подробный клинический анализ применения фармакогенетического тестирования у пациентов, которым планируется назначение варфарина и статинов в условиях стационара, а также отдаленных результатов проводимой терапии и их возможной зависимости от выявленного генетического полиморфизма. Полученные данные могут служить основой для внедрения данной методики в рутинную клиническую практику, а также для проведения образовательных программ для врачей, студентов и ординаторов.

Связь диссертационной работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Работа Румянцева Н.А. выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научная новизна исследования и полученных результатов

В диссертационной работе Н.А. Румянцев впервые провел комплексную оценку влияния генетического полиморфизма на эффективность и безопасность проводимой терапии варфарином и статинами, не только на начальном этапе терапии, но и с точки зрения отдаленных результатов. Показано, что активное внедрение персонализированного подхода к подбору дозы препарата, основанное на данных фармакогенетического тестирования позволяет достичь снижения частоты нежелательных явлений, а также при назначении варфарина снижения затрат, связанных с нахождением пациента в стационаре, за счет сокращения срока госпитализации. Кроме того, применение фармакогенетического тестирования у данной группы пациентов позволяет снизить частоту развития нежелательных явлений (в том числе больших и малых кровотечений) как на госпитальном этапе, так и на отдаленных этапах лечения. Впервые на территории РФ Румянцев Н.А. провел анализ отдаленных результатов частоты развития нежелательных явлений (миопатий) на фоне применения статинов и оценку их возможной взаимосвязи с носительством полиморфных вариантов *SLCO1B1*, возможного влияния носительства полиморфных вариантов *SLCO1B1* на эффективность применения статинов, а также оценку возможной взаимосвязи носительства полиморфных вариантов *SLCO1B1* с исходным уровнем ЛПНП и общего холестерина.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Научно-практическая значимость выполненной работы заключается в том, что в данной работе проведена не только оценка возможного влияния выявленного полиморфизма генов на эффективность и безопасность проводимой терапии с точки зрения первичных результатов лечения, но и проведен анализ отдаленных результатов проводимой терапии статинами с целью оценки прогностической значимости выявленного полиморфизма генов, комплексной оценки целесообразности внедрения данных методик для пациентов, которым планируется назначать варфарин и статины в рутинную клиническую практику. Показано, что внедрение фармакогенетического тестирования в повседневную клиническую практику врачей лечебно-профилактических учреждений может снизить число нежелательных явлений на фоне проводимой фармакотерапии.

Доказано отсутствие взаимосвязи носительства полиморфных вариантов *SLCO1B1* и исходным уровнем ЛПНП, общего холестерина. Кроме того, показано

отсутствие связи гена *SLCO1B1* с выраженностью терапевтического эффекта на фоне применения статинов.

Применение фармакогенетического подхода к назначению варфарина у пациентов, которым впервые планируется назначение варфарина позволяет сократить сроки госпитализации пациентов, а также повысить безопасность его применения и на отдаленных этапах лечения.

Полученные теоретические и практические результаты исследования внедрены и применяются врачами ГКБ № 23 им. М.В. Давыдовского, а также в ходе проведения семинаров и лекций у студентов, ординаторов и аспирантов кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль на всех этапах проведенного исследования: анализе литературы по теме диссертации, лечебно-диагностическом, исследовательском, а также в конечной статистической обработке результатов исследования. Автором лично разработаны индивидуальные учетные регистрационные карты пациентов, анкеты-опросники для проведения оценки и дальнейшего анализа отдаленных результатов, анкеты для оценки осведомленности врачей о возможности и показаниях для проведения фармакогенетического тестирования; проводился сбор данных из архивных историй болезней, а также интерпретация полученных результатов фармакогенетического тестирования. Личный вклад автора является ключевым и заключается в определении задач, способов их решения, обсуждения результатов в научных публикациях и формирование практических рекомендаций, которые отражены в печатных работах.

Рекомендации по дальнейшему использованию результатов и выводов, полученных в исследовании

Использование результатов диссертационной работы Румянцева Н.А. может послужить основой на пути внедрения фармакогенетического тестирования в перечень стандартных исследований лечебно-профилактических учреждений города Москвы. Рекомендуются выполнение фармакогенетического тестирования всем пациентам, которым планируется назначение варфарина первично, что позволит повысить эффективность и безопасность проводимой терапии, а также снизить частоту нежелательных явлений на фоне его применения и связанных с этих затрат.

Результаты, полученные в данном исследовании, применяются в образовательном процессе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, а также в работе врачей ГКБ № 23 им. М.В. Давыдовского. Рекомендуется более широкое внедрение результатов исследования в учебно-методический процесс медицинских ВУЗов и лечебно-профилактическую работу медицинских учреждений на территории Российской Федерации.

Печатные работы

По материалам диссертационной работы опубликовано 10 печатных работ, в том числе 6 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ и 1 методическом пособии.

Оценка содержания диссертационной работы, ее завершенность

Диссертационная работа Румянцева Н.А. написана по традиционному плану, изложена на 156 страницах машинописного текста и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований и их обсуждения, а также заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 80 отечественных и 217 зарубежных научных работ. Работа иллюстрирована 14 таблицами и 7 рисунками.

Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне. Достоверность результатов исследования доказывается представленным материалом. Полученные данные основаны на достаточной выборке пациентов – 90 пациентов – которым проводился подбор дозы варфарина, 259 пациентов 259 пациентов, у которых проводилось исследование полиморфизма гена *SLCO1B1* перед назначением препаратов группы статинов. С целью оценки отдаленных результатов применения данной методики проведен опрос пациентов по телефону с помощью специально разработанных анкет-опросников. Использованные методы исследования современные, информативны, полностью соответствуют целям и задачам проведенного исследования. Используются адекватные современные методы статистической обработки полученных результатов, обеспечивающие высокую степень обоснованности полученных выводов.

Автором доказано, что применение фармакогенетического тестирования при назначении варфарина позволяет сократить сроки госпитализации пациентов, которым

показано назначение варфарина, а также снизить частоту выхода МНО за пределы терапевтического диапазона. Кроме того, автором проведен анализ отдаленных результатов лечения пациентов, которым во время госпитализации проводилось фармакогенетическое тестирование – серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано. Автором доказано отсутствие влияния гена *SLCO1B1* на исходный уровень ЛПНП и общего холестерина, а также на эффективность проводимой терапии статинами.

Выводы и рекомендации логично вытекают из содержания диссертации, отражают поставленные задачи, хорошо аргументированы. В целом работа Румянцева Н.А. представляет собой завершенное диссертационное исследование, имеющее несомненное научно-практическое значение.

Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Работа изложена хорошим литературным языком, легко читается, хорошо иллюстрирована и заслуживает однозначной положительной оценки. Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений.

Принципиальных замечаний и недостатков в содержании диссертационной работы не выявлено, встречаются неудачные стилистические выражения и опечатки.

В плане дискуссии рождаются следующие дискуссионные вопросы:

1. Почему не включена группа сравнения для пациентов, получавших статины:
2. Проводилось ли вами и планируется ли дальнейшее проведение сравнительных исследований, направленных на оценку эффективности и безопасности применения варфарина на основании данных фармакогенетического тестирования по сравнению с применением новых оральных антикоагулянтов?

Заключение

Диссертация Румянцева Николая Александровича «Анализ применения фармакогенетического тестирования для индивидуализации применения пероральных антикоагулянтов и статинов у пациентов терапевтического профиля в условиях функционирования центра персонализированной медицины» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научно-практической задачи по комплексной

оценке применения фармакогенетического тестирования у пациентов, которым планируется назначение варфарина и препаратов группы статинов, имеющей существенное значение для фармакологии, клинической фармакологии, что соответствует требованиям пункта 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 ее автор Румянцев Николай Александрович достоин присуждения искомой степени по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

Настоящий отзыв подготовлен заведующим кафедрой общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», доктором медицинских наук, профессором Зыряновым Сергеем Кенсариновичем, обсужден и утвержден на заседании кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», протокол № 8 от «22» марта 2018 года.

Отзыв составили:

Заведующий кафедрой
общей и клинической фармакологии
Медицинского института
ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов»
доктор медицинских наук
(14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология),
доктор медицинских наук, профессор


С.К. Зырянов

Директор Медицинского института
ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов»,
доктор медицинских наук, профессор


А.Ю. Абрамов



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.
Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82
e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru