

## ОТЗЫВ

к.фарм.н., заведующего лаборатории клинической фармакологии ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России на автореферат диссертации Румянцева Н.А. «Анализ применения фармакогенетического тестирования для индивидуализации применения пероральных антикоагулянтов и статинов у пациентов терапевтического профиля в условиях функционирования центра персонализированной медицины», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – Фармакология и клиническая фармакология.

Диссертация Румянцева Николая Александровича затрагивает вопросы персонализации проводимой терапии варфарином и препаратами группы статинов с целью повышения эффективности и безопасности их применения. Проведена работа, по комплексной оценке, влияния генетических факторов на выраженность терапевтического эффекта, а также на частоту развития нежелательных лекарственных явлений у пациентов в зависимости от выявленного полиморфизма генов. Выполнен анализ не только кратковременных результатов терапии в короткий период стационарного лечения, но и отдаленных результатов проводимой терапии. Автором выбраны лекарственные препараты, включенные в перечень ЖНВЛП, согласно приказу Минздрава России, как доказывавших свою высокую эффективность и значимость в профилактике сердечно-сосудистых осложнений. При этом, на фоне их применения нередко наблюдается развитие нежелательных явлений, требующих отмены или коррекции терапии - кровотечения при применении варфарина и поражение мышечной ткани при применении статинов. Кроме того, часто терапия статинами оказывается неэффективной, что требует выполнения исследований для выявления и коррекции данных причин, с целью повышения эффективности. Опубликованы работы, в которых получены данные о возможном влиянии носительства полиморфных вариантов гена *SLCO1B1* на эффективность применения статинов, а также исходные значения ЛПНП и общего холестерина. Проблема, изученная автором, несомненно является высоко актуальной с научной и практической точки зрения. Диссертация Румянцева Н.А. выполнена на высоком методическом уровне в соответствии с поставленной целью и задачи исследования, а также с применением современных методов и средств

статистической обработки данных. Автором показано, что применение фармакогенетического подхода к дозированию варфарина, основанное на определении полиморфных вариантов изофермента CYP2C9 и гена VKORC1 позволяет повысить точность дозирования препарата, достичь сокращения срока нахождения пациентов в стационаре и повысить % пациентов, выписанных из стационара с достижением целевого диапазона МНО. Доказана высокая информативность применения данной методики: у 93% пациентов поддерживающая доза варфарина совпадала с дозой, рассчитанной до начала терапии варфарином. Кроме того, пациентам, у которых применялась данная методика требовалось меньше шагов титрования дозы варфарина для достижения целевого МНО. Среди пациентов, прошедших фармакогенетическое тестирования не зарегистрировано случаев развития «больших» кровотечений, зарегистрирован 1 эпизод «малого» кровотечения в течении 12 месяцев терапии варфарином. Полученные данные позволяют сделать вывод, что применение данной методики может привести к улучшению профиля безопасности применения варфарина по сравнению со стандартным алгоритмом подбора дозы – по данным инструкции по применению частота кровотечений составляет около 9% в течении первого года терапии. Таким образом, автором доказана высокая эффективность применения данной методики, что позволяет сделать вывод о целесообразности внедрения данной методики в перечень стандартных исследований у пациентов, которым планируется назначения варфарина.

По результатам исследования показано, что частота носительства С аллели гена SLCO1B1 у жителей города Москва не отличается от данных, полученных у жителей центральной части России. Сделано заключение, что главной наиболее вероятной причиной неэффективности применения статинов является их применение в низких дозах. Полиморфизм гена SCLCO1B1 не оказывал влияния на эффективность и безопасность применения статинов в изученных дозах. Сделан вывод, что исследование полиморфизма SLCO1B1 целесообразно всем пациентам с целью ограничения максимальной допустимой рекомендованной дозы применяемых

препаратов для предотвращения поражения мышечной ткани на фоне применения статинов.

В автореферате Румянцева Н.А. отражены основные положения диссертации, которая является законченным научным трудом, в котором решена актуальная для клинической фармакологии научная задача по оценке влияния генетических факторов на эффективность и безопасность проводимой терапии для персонализации применения варфарина и препаратов группы статинов. По своей актуальности, новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа полностью соответствует, что удовлетворяет требованиям п. 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.

к.фарм.н., зав. лаб.  
Клинической фармакологии  
ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии»  
ФМБА России

Смирнов В.В.

Адрес: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, дом 24  
Телефон: +7 499 311- 67-78  
e-mail: vall@mail.mipt.ru  
Официальный сайт: <https://www.ncji.ru>



Подпись *Смирнов В.В.*  
**ЗАВЕРЯЮ**  
Учёный секретарь ФГБУ  
"ГНЦ Институт иммунологии"  
ФМБА России  
*[Signature]*  
"09" 04 2018 г.