

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
ФГБУ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ
им. А.Н.БАКУЛЕВА»

СТЕНОГРАММА №15

Заседания Диссертационного совета

Д 001.015.01

от 27 июня 2014 года

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ – заместитель председателя Диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
академик РАН Ревишвили А.Ш.

УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ – доктор медицинских наук Газизова Д.Ш.

Защита диссертации

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Арсланбековой Серминаз Махмудовны на тему:

«Фармакогенетические аспекты антикоагулянтной терапии варфарином у
пациентов после протезирования клапанов сердца в условиях
полифармакотерапии»

специальности «кардиология» - 14.01.05;

«фармакология, клиническая фармакология» – 14.03.06.

Москва, 2014 год

Ученый секретарь:

– По письменному поручению председателя Диссертационного Совета Д 001.015.01, директора ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии

им. А.Н.Бакулева» РАМН, доктора медицинских наук, академика РАН и РАМН Бокерия Лео Антоновича заседание по защите диссертации Арсланбековой Серминаз Махмудовны проводит заместитель председателя Диссертационного Совета, доктор медицинских наук, академик РАН Ревишвили Амиран Шотаевич.

Председатель – заместитель председателя Диссертационного совета, доктор медицинских наук, академик РАН Ревишвили А.Ш.:

– Добрый день уважаемые члены диссертационного совета, присутствующие, приглашенные члены ученого совета из других советов. Всего 23 члена совета утвержденных приказом председателя ВАК, присутствуют сегодня у нас 16.

1.	Подзолков Владимир Петрович	14.01.26.	доктор мед. наук	Заместитель председателя Диссертационного совета
2.	Ревишвили Амиран Шотаевич	14.01.26.	доктор мед. наук	Заместитель председателя Диссертационного совета - председатель заседания Диссертационного совета
3.	Газизова Динара Шавкатовна	14.01.05.	доктор мед. наук	Ученый секретарь Диссертационного совета
4.	Бузиашвили Юрий Иосифович	14.01.05.	доктор мед. наук	
5.	Васильева Елена Юрьевна	14.01.05.	доктор мед. наук	
6.	Гельфанд Борис Романович	14.01.20.	доктор мед. наук	

7.	Голухова Елена Зеликовна	14.01.05.	доктор мед. наук	
8.	Ключников Иван Вячеславович	14.01.05.	доктор мед. наук	
9.	Лобачева Галина Васильевна	14.01.20.	доктор мед. наук	
10.	Маликов Виктор Евсеевич	14.01.05.	доктор мед. наук	
11.	Муратов Равиль Муратович	14.01.26.	доктор мед. наук	
12.	Никитин Евгений Станиславович	14.01.20.	доктор мед. наук	
13.	Сигаев Игорь Юрьевич	14.01.26.	доктор мед. наук	
14.	Сокольская Надежда Олеговна	14.01.20.	доктор мед. наук	
15.	Скопин Иван Иванович	14.01.26.	доктор мед. наук	
16.	Ярустовский Михаил Борисович	14.01.20.	доктор мед. наук	

Дополнительно введенные члены совета для проведения разовой защиты

1.	Чиченков Олег Николаевич	14.03.06.	доктор мед. наук	
2.	Стародубцев Алексей Константинович	14.03.06.	доктор мед. наук	
3.	Леонова Марина Васильевна	14.03.06.	доктор мед. наук	

– Для проведения разовой защиты в состав введены 3 члена совета по специальности «фармакология, клиническая фармакология» - 14.03.06.:

Чиченков Олег Николаевич – здесь, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава Российской Федерации по специальности «фармакология, клиническая фармакология» - 14.03.06. Спасибо;

Стародубцев Алексей Константинович - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Государственного бюджетного образовательного учреждения «Первый Московский государственный медицинский университет имени Иван Михайловича Сеченова» Минздрава России, тоже по специальности «фармакология, клиническая фармакология» - 14.03.06. Спасибо;

И Леонова Марина Васильевна - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической фармакологии ФГБУ высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Николай Ивановича Пирогова» Минздрава России специальность также «фармакология, клиническая фармакология» - 14.03.06.

Таким образом, уважаемые коллеги количественный кворум обеспечен. По специальности «кардиология» - 14.01.05 присутствуют 6 членов совета и по специальности «фармакология, клиническая фармакология» - 14.03.06 присутствуют 3 члена совета, введенные. Качественный кворум обеспечен, совет правомочен начать свою работу. Я объявляю заседание открытым.

На повестке дня - защита диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Арсланбековой Серминаз Махмудовны на тему: «Фармакогенетические аспекты антикоагулянтной терапии варфарином у пациентов после протезирования клапанов сердца в условиях полифармакотерапии» специальности «кардиология» - 14.01.05 и «фармакология, клиническая фармакология» – 14.03.06.

Официальные оппоненты:

Затейщиков Дмитрий Александрович - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента Российской Федерации (специальность «кардиология» – 14.01.05);

Журавлева Марина Владимировна - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (специальность «фармакология, клиническая фармакология» - 14.03.06) – отсутствует по уважительной причине. Она представила 3 экземпляра положительного не содержащего замечаний отзыва, который будет зачитан ученым секретарем.

Ведущее учреждение Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Нет вопросов или возражений по повестке дня? (нет) Тогда начнем заседание. Разрешите предоставить слово ученому секретарю для оглашения справки.

Ученый секретарь – оглашает официальные данные диссертанта и отмечает соответствие документов аттестационного дела требованиям «Положения» Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации.

Председатель:

– Итак, приглашаю Арсланбекову Серминаз Махмудовну – тема диссертационной работы Вам представлена: «Фармакогенетические аспекты антикоагулянтной терапии варфарином у пациентов после протезирования клапанов сердца в условиях полифармакотерапии», Вам предоставляется 20 минут для изложения основных положений Вашей работы.

Арсланбекова Серминаз Махмудовна – диссертант – докладывает (доклад прилагается).

Председатель:

– Спасибо, Серминаз Махмудовна. Какие будут вопросы у членов ученого совета, приглашенных – введенных в состав ученого совета? Пожалуйста, можете представиться – пока члены ученого совета задают вопросы. Пожалуйста, профессор Муратов.

Член Диссертационного Совета, доктор медицинских наук, профессор Муратов Р.М.:

– Трудно сразу сориентироваться, даже сориентироваться я думаю не специалисту невозможно просто в таком разнообразии названий этих всех дел. Но вопрос у меня, такой как у клинициста – понятно, что Вы обнаружили там 10 препаратов 11 и больше. Вот Вы ни сказали ничего о клиническом эффекте вот этих всех изменений, выяснений дозировки варфарина. Как все-таки протекал послеоперационный период, и какова частота была тромбоэмболических осложнений и проблем с подбором дозы варфарина и в непосредственном послеоперационном периоде и в те сроки, которые Вы избрали уже ориентировочно больше полугода? То есть, то, что нас волнует больше всего проблемы антикоагулянтной терапии, подбора ее, эффективности у больных с искусственными клапанами сердца.

Арсланбекова С.М. - диссертант - ответ на вопрос:

– Спасибо большое за вопрос! Вы знаете вот, к сожалению достоверных различий, между геморрагическими осложнениями или тромбоэмболическими осложнениями у пациентов в зависимости от генетических особенностей в нашем исследовании мы не получили, достоверных различий не было. Подбиралась антикоагулянтная терапия в раннем послеоперационном периоде, конечно же, под контролем МНО, поэтому каких-то ярких геморрагических осложнений или тромбоэмболических осложнений тоже не было и под контролем введения низкомолекулярных или нефракционированных гепаринов.

Доктор медицинских наук, профессор Муратов Р.М.:

– У меня тогда продолжение вопроса.

Председатель:

– Да, пожалуйста, пожалуйста.

Доктор медицинских наук, профессор Муратов Р.М.:

– Исходя из международной литературы эта проблема, в общем-то, исследуется, проблема известна и известно примерно какой процент больных не достигает желаемого уровня МНО, на фоне стандартно подобранной дозы и мы сталкиваемся в нашей практике. В Вашей группе были ли такие больные, у которых действительно серьезная проблема возникла при подборе дозы?

Арсланбекова С.М. - диссертант - ответ на вопрос:

– В нашем исследовании у двух пациентов в раннем послеоперационном периоде мы не смогли подобрать терапевтическую дозу варфарина, максимальная доза варфарина была 10 мг и МНО составила 1 – 1,2, поэтому они были переведены на синкумар. В позднем послеоперационном периоде, что самое интересное, после отмены амиодарона у двух пациентов также было отмечено снижение МНО - терапевтического значения и при достижении дозировки 10 мг терапевты по месту жительства не смогли подобрать дозу варфарина и он был отменен и переведен на синкумар. Так как отмечалась тенденция к снижению МНО, после отмены амиодарона, на фоне назначения 10 мг варфарина.

Доктор медицинских наук, профессор Муратов Р.М.:

– Синкумар улучшил ситуацию?

Арсланбекова С.М. - диссертант - ответ на вопрос:

– Да.

Председатель:

– Вы удовлетворены ответом?

Доктор медицинских наук, профессор Муратов Р.М.:

– Да.

Председатель:

– Серминаз Махмудовна скажите, пожалуйста, вот полиморфизм генов, значит, CYP2C9 и так далее, который Вы смотрели, если касается финансового вопроса, мы играем на микрограммах варфарина вроде бы да, ну определим еще раз МНО, не получилось - добавим, а в этом смысле как стоит вопрос? Потому что Вы рекомендуете это делать регулярно, всем да, я так правильно понимаю? Просто просветите нас в этом смысле.

Арсланбекова С.М. - диссертант - ответ на вопрос:

– Вы знаете, вот нам значит, помогали наши коллеги из научного центра экспертизы медицинского применения. Нам это не очень дорого вышло - и поэтому вот я Вам не могу точно сказать, сколько сейчас стоят эти исследования в коммерческих услугах. Дмитрий Алексеевич скажет это, наверное, мой научный руководитель в дальнейшем точно.

Председатель:

– Хорошо, откроет тайну Ваших финансовых затрат. Какие есть еще вопросы? Теперь уже не у членов ученого совета? Представьтесь, пожалуйста.

Научный сотрудник отделения неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии ФГБУ «Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» РАМН Громова О.И.

– Серминаз Махмудовна, Вы получили отличия среди принимающих дозы варфарина в раннем послеоперационном периоде, среди пациентов, принимающих препараты: амиодарон, преднизолон, а вот у пациентов, не принимающих эти препараты были отличия в зависимости от генетических особенностей?

Арсланбекова С.М. - диссертант - ответ на вопрос:

– Спасибо за вопрос, Ольга Игоревна! Да, мы сравнивали подобранные дозы варфарина у пациентов с генотипами CYP2C9*1/*1 и GG/GA в раннем и в позднем послеоперационном периоде не принимавших эти препараты. И

у пациентов с генотипами CYP2C9*1/*1 мы достоверных различий не наблюдали. Тогда как у пациентов с генотипами GG/GA отмечались достоверные различия и в раннем послеоперационном периоде у этих больных были достоверно низкие дозы варфарина по сравнению с поздним послеоперационным периодом. Возможно, это было связано с взаимодействием дополнительных лекарственных препаратов также и на фармакодинамическом уровне, что и давала такие различия.

Председатель:

– Спасибо, пожалуйста. Представьтесь, пожалуйста.

Преподаватель кафедры военно-полевой (военно-морской) терапии
ФКУ "Медицинский учебно-научный клинический центр имени П.В.
Мандрыка" МО РФ, кандидат медицинских наук Еремин Г. Г.

– Серминаз Махмудовна, у меня возникло два вопроса. Первое вот коллега до меня задала вопрос, и Вы точно также подтвердили - микрограммы варфарина, но я так понял до 6 лет, но за 6 лет эти микрограммы варфарина превращаются уже чуть ли не в килограммы, то есть фармакоэкономически - это достаточно интересно и выгодно. Вот сам вопрос первый, Вы отметили варфарин, отметили варфарин по торговому названию – варфарин никомед, нет ли у Вас конфликта интересов, либо Вы просто взяли для стандартизации групп один и тот же препарат, ибо у Вас другого не было? И второй вопрос, разрешите его сразу, да? Бросилось мне в глаза, я работаю не здесь в другом учреждении – до 15 препаратов принимают пациенты – меня вот немножечко это заставила задуматься, с чем это связано, не считаете ли Вы это какой-то полипрагмазией и не могло ли это влиять на частоту эксперимента? Ну и собственно сказать все, спасибо.

Председатель:

– Спасибо, что пришли и за хорошие вопросы. Пожалуйста.

Арсланбекова С.М. - диссертант - ответ на вопрос:

– Спасибо за вопрос Геннадий Геннадиевич! Нет, никаких конфликтов интереса. У нас в отделении был этот препарат варфарин никамед и назначался

только этот препарат. И у нас были ситуации, когда в позднем послеоперационном периоде даже несколько человек меняли варфарин никомед на российского производителя и отмечались у пациентов тромбоэмболические осложнения, на фоне смены этой терапии. Это было два человека в позднем послеоперационном периоде. У них было снижение МНО. И второй вопрос, ну в первую очередь хотелось бы отметить, что это общее количество лекарственных препаратов, которые принимают пациенты в раннем послеоперационном периоде. И туда входят не только те препараты, которые входят в план лечения, но и симптоматическая терапия, те же самые кардиотоники, противовоспалительные препараты, препараты железа, анальгетики и тд. Также большинство кардиохирургических больных имеют ряд сопутствующих заболеваний тех же самых сердечно-сосудистых, таких как артериальная гипертензия, ИБС, нарушения ритма сердца, сердечная недостаточность которые требуют, конечно же, назначения той терапии, которая необходима для коррекции этих состояний.

Председатель:

– Удовлетворены я так понимаю. Еще есть вопросы диссертанту? Вопросов нет, можете садиться. Спасибо. Время выступления научных руководителей. Тут два научных руководителя доктор медицинских наук, профессор, член корреспондент российской академии наук Голухова Елена Зеликовна и доктор медицинских наук, профессор Сычев Дмитрий Алексеевич. Елена Зеликовна будет выступать, пожалуйста.

Доктор медицинских наук, профессор, член корреспондент РАМН

Голухова Елена Зеликовна – научный руководитель:

– Ну, если можно выступим оба научных руководителя?

Председатель:

– Можно, конечно.

Доктор медицинских наук, профессор, член корреспондент РАМН

Голухова Елена Зеликовна – научный руководитель – выступление:

– Мне кажется, что тема весьма актуальна, и мы знаем опубликованные не так давно буквально несколько месяцев назад результаты, можно сказать прямо противоположные, метаанализа и рандомизированных исследований о целесообразности включения генотипирования при подборе дозы непрямых антикоагулянтов и две серии результатов, которые дают прямо противоположный ответ, что это рекомендовано или нет, причем в очень уважаемых изданиях England Journal of Medicine. Конечно это интересная проблема, нельзя сказать, что это первое исследование на эту тему, даже в нашей стране, но от этого оно не теряет свою актуальность и здесь с моей точки зрения интерес достаточно обширной группы пациентов, хорошо аргументированный с использованием лозартанового теста и с анализом возможностей в условиях полифармакотерапии в раннем послеоперационном периоде. Я должна, прежде всего, отметить вклад самого диссертанта, на тот момент она училась у нас в аспирантуре и действительно сама набирала этих пациентов не только в нашем отделении, но и в отделении, которая занимается хирургией приобретенных пороков сердца: у профессора Муратова, у профессора Никитиной. И это достаточно добросовестно выполненное исследование, в котором, несомненно, роль самого исследователя. Хочу еще сказать также о том, что мы не анализировали эти вопросы фармакоэкономические, но я думаю, что если таковые вопросы возникнут, они очевидно возникнут, то здесь нужно видимо не дозы анализировать, а число побочных осложнений, затраты на лечение побочных осложнений и количество дней нетрудоспособности и качество жизни. Я думаю, что здесь, несомненно, будут, конечно, преимущества в пользу аргументированного подбора доз варфарина, тем более что этот процесс - ранний послеоперационный период, он достаточно динамичен, когда отменяют те или иные препараты мы не всегда учитываем это при подборе доз варфарина и поэтому имеем иногда осложнения, с которыми сталкиваются все отделения

нашего центра. Мне кажется, что работа интересна, актуальна, своевременна и, безусловно, сам диссертант он достоин, с моей точки зрения, заслуживает, искомой степени. Спасибо. И еще одну минуту, я хотела бы выразить благодарность нашим коллегам, прежде всего профессору Сычеву, который сделал возможным исследования генетические и некоторые фармакокинетические, которые не доступны в нашем центре и мы смогли это сделать с его помощью не только эти исследования, но и целый ряд других, забегая вперед стали возможным. Спасибо.

Председатель:

– Дмитрий Алексеевич, Вы хотели бы выступить, да? Профессор Сычев Дмитрий Алексеевич, пожалуйста.

Доктор медицинских наук, профессор, Сычев Дмитрий Алексеевич
– научный руководитель – выступление:

– Глубокоуважаемые председатели, глубокоуважаемые коллеги! Я хотел бы охарактеризовать Серминаз Махмудовну с самой положительной стороны. Человек, который выполнял диссертационную работу в течение 4-х лет - с нуля, который вел пациентов как врач кардиолог и в то же время человек который вник в те клинико-фармакологические методики, которые применялись в этой работе. Это - прежде всего, фармакогенетическое тестирование и проведение фенотипирования фермента цитохрома 2C9 который метаболизирует варфарин – с помощью лозартанового теста. Серминаз Махмудовна кроме того приезжала в фармакогенетическую лабораторию в нашу и для того чтобы иметь представление немножко руками выполнять это тестирование, в частности она научилась выделять ДНК и выделяла ДНК этих пациентов с лейкоцитов крови и наблюдала как соответствующий специалист по молекулярной генетике проводит полимеразную цепную реакцию. То есть можно сказать, что в результате этой работы она осваивала еще и методики, которые вошли в эту работу. Тщательно проводилась достаточно ею это исследование. У нее появился, сформировался за эти годы навык анализа литературы, в том числе

последних публикаций на английском на русском языке, блестяще она справилась с написанием обзора. Кроме того освоила метод статистического анализа с помощью соответствующих пакетов прикладных программ. И за эти 4 года кроме того еще успела родить второго ребенка, что в общем то тоже похвально и немаловажно. Поэтому с самой положительной стороны я могу охарактеризовать диссертантку и соответственно то, что она делала. Спасибо Вам огромное, что допустили к защите, к рассмотрению. Спасибо.

Председатель:

– Спасибо, Вам за выступление. Динара Шавкатовна, сейчас время огласить письменные отзывы, которые поступили в диссертационный совет на диссертацию.

Ученый секретарь зачитывает:

1. **Заключение организации**, в которой выполнена диссертация, – Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» РАМН. (В заключении диссертация рекомендуется к защите, заключение прилагается).

2. **Отзыв ведущей организации** - Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва (заключение составлено Шпектором Александром Вадимовичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой кардиологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава РФ совместно с Верткиным Аркадием Львовичем доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава РФ). (Отзыв положительный, замечаний не содержит, прилагается).

3. Отзыв на автореферат от доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры неотложной и профилактической кардиологии факультета послевузовского профессионального образования врачей Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Московский Государственный медицинский Университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Андреева Дениса Анатольевича, г. Москва. (Отзыв не содержит замечаний, положительный, прилагается).

4. Отзыв на автореферат от доктора медицинских наук, члена корреспондента Российской академии медицинских наук, заведующего кафедрой общей и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов, Лепахина Владимира Константиновича, г. Москва. (Отзыв не содержит замечаний, положительный, прилагается).

5. Отзыв на автореферат от доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой доказательной медицины и клинической фармакологии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Шпигеля Александра Семеновича, г. Самара (Отзыв не содержит замечаний, положительный, прилагается).

6. Отзыв на автореферат от доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры терапии и клинической фармакологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Бурбелло Александры Тимофеевны, г. Санкт-Петербурга. (Отзыв не содержит замечаний, положительный, прилагается).

7. Отзыв на автореферат от доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой фармакологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования

"Дагестанская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омарова Шамиля Магомедовича, р. Дагестан, г. Махачкала. (Отзыв не содержит замечаний, положительный, прилагается).

8. **Отзыв на автореферат от** доктора медицинских наук, профессора кафедры профессиональных болезней клинической фармакологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Кетовой Галины Григорьевны, г. Челябинск. (Отзыв не содержит замечаний, положительный, прилагается).

Председатель:

– Спасибо. Так как замечаний не было ни в отзыве ведущего учреждения ни в других отзывах мы можем перейти к обсуждению. Разрешите предоставить слово официальному оппоненту Затейщикову Дмитрию Александровичу - доктору медицинских наук, профессору, профессору кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии Федерального бюджетного учреждения «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента. Пожалуйста, Дмитрий Александрович.

Доктор медицинских наук, профессор Затейщиков Д.А. - официальный оппонент – зачитывает отзыв, (отзыв положительный не содержащий замечаний, прилагается).

Председатель:

– Спасибо, Вам большое Дмитрий Александрович! Серминаз Махмудовна, Вы можете ответить официальному оппоненту. Тут, по-моему, вопросов не было.

Арсланбекова С.М. - диссертант – ответ официальному оппоненту:

- Глубокоуважаемый Дмитрий Александрович, я благодарю Вас за такой тщательный анализ моей диссертации, благодарю Вас за положительный отзыв. Спасибо!

Председатель:

– Спасибо. Второй официальный оппонент по уважительной причине сегодня не присутствует – это Журавлева Марина Владимировна доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Государственного бюджетного учреждения «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова». Динара Шавкатовна зачитает подробно отзыв, который у нас есть в диссертационном совете. Пожалуйста.

Ученый секретарь зачитывает отзыв официального оппонента – отзыв положительный, не содержащий замечаний, прилагается.

Председатель:

– Спасибо, замечаний даже нет, но Серминаз Махмудовна, Вам коротко можно ответить официальному оппоненту.

Арсланбекова С.М. - диссертант – ответ официальному оппоненту:

– Я благодарна Марине Владимировне за тщательный анализ моей диссертации и положительный отзыв.

Председатель:

– Спасибо большое. Ну и теперь мы преступаем к дискуссии, пообсуждаем то, что мы сегодня слышали и видели. Кто из членов ученого совета приглашенных сегодня новых членов ученого совета хотел бы выступить? Пожалуйста, Марина Васильевна Леонова.

Введенный член Диссертационного совета, доктор медицинских наук, профессор Леонова М.В.:

– Глубокоуважаемые члены диссертационного совета, гости! Я представляю научную специальность фармакология, клиническая фармакология. Если позволите, как клинический фармаколог выскажу свое мнение по заслушиваемой диссертации по ее результатам. Ну, во-первых

хочется сказать, что диссертация выполнена на пике актуальности и посвящена вот такой самой современной проблеме клинической фармакологии – это фармакокинетические осложнения лекарственной терапии. Данная область является приоритетной в современной мировой науке и отечественной работе. Безусловно, повышает престиж нашей отечественной медицины в мировом сообществе – поэтому результаты диссертации представляют собой большую научно-практическую значимость. Собственно те результаты, которые были представлены сегодня они могут быть отнесены как к фундаментальным работам в области фармакогенетики так как в ней изучаются новые подходы фенотипического взаимодействия на уровне фармакокинетики лекарственного субстрата и это, безусловно, шаг к развитию вот этого научного подхода в оценке активности проблемных ферментов. И автором в решении этой проблемы было предложен и разработан лозартановый тест для прогнозирования дозирования варфарина. Вот на репрезентативной группе пациентов с искусственными клапанами сердца. Она провела его оценку по специфичности, чувствительности и значимости и подтвердила, убедительно подтвердила возможности использования этого теста в практической работе при подборе доз варфарина. Одновременно результаты можно представлять, как прикладное значение при проведении базисной фармакотерапии варфарином у пациентов получающих полифармакотерапию и здесь была проведена тщательная такая, детальная оценка возможных фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий массы лекарственных препаратов которые получают пациенты в раннем послеоперационном периоде даже в подгруппе пациентов с «дикиим» носителем, то есть у которых не подозревают какие то фармакогенетические нарушения. И это, безусловно, важно для практической работы отделений с такими пациентами. Ну, вот, на мой взгляд, наиболее значимые аспекты работы, которые подчеркивают большую научно-практическую значимость представленной диссертации. И еще она подтверждается тем фактом, что результаты полученные автором в коллективе

научных руководителей были представлены на международные конференции, зарубежные, то есть наши коллеги за рубежом приняли тоже и оценили значимость этих результатов в общемировом уже масштабе не только вот локально для России для нашей популяции. Вот в целом мне кажется вот эти факторы, они отвечают всем требованиям, предъявляемым к диссертационным работам, и работа соответствует и положениям ВАК и постановлениям правительства Российской Федерации к диссертациям и, на мой взгляд, автор абсолютно достойна присуждению научно-ученой степени кандидата медицинских наук по двум специальностям – кардиология, клиническая фармакология. Благодарю за внимание!

Председатель:

– Спасибо, Марина Васильевна. Кто бы еще хотел из членов ученого совета выступить. Пожалуйста, профессор Муратов Равиль Муратович.

Член Диссертационного совета, доктор медицинских наук, профессор Муратов Р.М.:

– Я хотел бы сказать, что конечно проблема искусственных механических клапанов сердца – это проблема всем давно известна, она очевидна и неспроста западный менталитет он полностью настроен против антикоагулянтной пожизненной терапии, происходят поиски альтернативных, если говорить о протезировании клапанов сердца, альтернативных материалов, методик операций. Максимальное стремление клапан сохраняющим операциям биопротезирование и люди готовы идти на такие методы операции зная, что это временная мера, что за этим последует, через какой-то период повторная операция. И люди готовы повторно и еще раз оперироваться, только чтобы избежать пожизненной антикоагулянтной терапии. Таков менталитет. Конечно, тем не менее, большая часть больных подвергается операциям с использованием наиболее долговечных клапанов – это механические протезы. И поэтому проблема она остается. Я хотел бы подчеркнуть, что ведь хорошо известно, что проблема подбора адекватной антикоагулянтной терапии она не завершается, конечно, госпитальным периодом. И даже первыми полу годами

не завершается, ведь большинство тромбоэмболических осложнений из всей жизни пациента носителя искусственного клапана приходится на первый год. Мы всегда это считали проблемой подбора дозы и действительно наибольшее колебание показателя МНО или протромбинового индекса происходит именно в течение первого года. Но все мы хорошо знаем группу больных, у которых так и в течение долгих лет не удастся подобрать адекватную дозу. И вот такие работы, особенно если они будут носить характер такого вот возможного адекватного восприятия, конечно вот такой набор генетической специфической информации, конечно, он несколько для клинициста затруднителен. Тем не менее, я считаю, что шаги в этом направлении они обязательны, они очень полезны, они жизненно необходимы. Поскольку мы видим больных, у которых идет смена одного антикоагулянта на другой на третий и комбинация с антиагрегантами и так далее. И, тем не менее, у этих больных мы видим чаще тромбоэмболические осложнения даже при отсутствии как бы очевидных тромбов на протезах, но, тем не менее, они переносят повторные и повторные тромбоэмболии или вообще нарушения мозгового кровообращения разного происхождения. И конечно вот эта работа, я ее считаю, что это серьезный шаг все-таки в улучшении прогноза, отдаленных результатов этих пациентов. Если говорить о стоимости, даже если это очень дорогое исследование, тем не менее, части больных, у которых возникают серьезные проблемы в подборе и достижении терапевтического диапазона уровня антикоагуляции, теперь мы знаем, что их можно направить и попытаться прояснить эту ситуацию. И таким образом и антикоагулянт подобрать и комбинацию, и может быть устранить какие-то дополнительные фармакологические факторы, которые могут уводить в сторону от правильного решения и подбора антикоагулянта. Я полностью приветствую появление таких работ, особенно когда это в содружестве с другими институтами. Поддерживаю и, в общем-то, считаю, что очень нужное, и я хочу поздравить с завершением вот этого первого этапа. Потому, что здесь очень много можно говорить критического в плане там послеоперационного периода. Мы,

например, знаем, что может быть чаще не с количеством лекарств связано, а со спецификой послеоперационного осложнения. Мы знаем у больных, у которых происходит бурная воспалительная реакция как инфекционная, так и не инфекционная. Буквально малейшее повышение дозы антикоагулянта приводит к неуправляемому повышению МНО. То есть свертываемость крови падает, чрезвычайно. Даже я поделюсь, что для нас резкий подъем МНО на фоне стандартной терапии зачастую является косвенным признаком острого нагноительного процесса. Медиастинита, там или сепсиса, чего угодно. То есть мы уже сразу напрягаемся и начинаем искать источник инфекции. Поэтому в интерпретации вот этих вот лекарств они зачастую лечат одно и то же осложнение просто несколько этих лекарств. Я бы вот рекомендовал бы и с этой стороны оценить эффективность антикоагулянтной терапии. Спасибо.

Председатель:

– Спасибо, Равиль Муратович! Кто еще хотел высказать свои соображения по поводу этой темы? Я бы хотел сказать буквально несколько слов. Потому что работа крайне интересная на стыке нескольких направлений: кардиология, фармакология и генетика, они тут переплетены. Как это бывает у Елены Зеликовны всегда такая полифония наук и всегда в этом смысле есть, какая то выигрышность диссертационной работы. Сегодня мы услышали важные вещи, связанные с адекватным подбором терапии на госпитальном этапе и на отдаленном этапе это очень важно. Кроме конечно лекарственных препаратов все мы знаем, что и куча других факторов влияет, включая пищевые, всякие вещи, которые тоже наверняка будут изучены и исследованы. Пока не появятся другие кроме антагонистов витамина К препараты, которые мы надеемся скоро тоже будут. Что очень важно мы очень много говорим о генетике и считаем, например, помните, геном человека исследовали, было потрачено огромное количество денег, миллиарды, теперь генетический тест, например при ряде жизнеугрожающих аритмий стоит буквально десятки долларов и это стало практикой. Поэтому если будет востребована эта технология на самом деле и, не смотря на то, что были и отрицательные

рандомизации и что можно без этого обходиться и так далее и тому подобное. Я думаю, что это должно войти в практику, особенно в тяжелых случаях, когда мы в течение двух трех недель должны решить окончательно этот вопрос. Поэтому я поддерживаю тоже эту работу, считаю, что крайне актуально выполнено на высоком научно-методическом уровне и рекомендую нашему диссертационному совету поддержать ее. И если нет больше желающих выступить кроме членов ученого совета которые выступали, то я хочу предоставить заключительное слово Серминаз Махмудовне. Пожалуйста, Вам заключительное слово.

Арсланбекова С.М. - диссертант – заключительное слово:

– Я бы хотела поблагодарить директора этого центра в лице Лео Антоновича Бокерия, дирекцию центра, за предоставленную мне возможность выполнить эту работу в стенах этого центра. Также ученый совет и введенных членов диссертационного совета, которые приняли к защите мою диссертацию. Отделения, в которых была выполнена эта работа. Также особую благодарность я хотела бы высказать своим научным руководителям - Елене Зеликовне Голуховой и Дмитрию Алексеевичу Сычеву, которые поддерживали, всячески помогали мне и без помощи, которых эта работа была бы не возможной. Также хотела бы поблагодарить свою семью и своих друзей, которые меня поддерживали. И оппонентов: Дмитрия Александровича и Марину Васильевну. Большое спасибо!

Председатель:

– Спасибо большое. Последние волнения да, перед голосованием? Вопрос передается на тайное голосование, нам нужно выбрать счетную комиссию, предлагаются профессора: Ярустовский Михаил Борисович, Муратов Равиль Муратович и Ключников Иван Вячеславович. Члены ученого совета прошу проголосовать кто за? (Голосуют) Кто против? (Нет) Кто воздержался? (Нет) Единогласно. Прошу приступить к раздаче бюллетеней и к процедуре голосования.

– Происходит процедура тайного голосования –

(За время проведения тайного голосования решаются текущие дела).

Председатель:

– Разрешите предоставить слово Иван Вячеславовичу Ключникову для оглашения результатов тайного голосования. Прошу Вас, председателю комиссии.

Председатель счетной комиссии, доктор медицинских наук, Ключников Иван Вячеславович – оглашает:

- Глубокоуважаемый председатель, глубокоуважаемые члены ученого совета, коллеги, разрешите доложить результаты работы счетной комиссии по защите диссертации Арсланбековой Серминаз Махмудовны, по двум специальностям, из 23 постоянных членов ученого совета присутствовали 16 плюс 3 члена ученого совета по специальности «фармакология, клиническая фармакология». Таким образом, всего присутствует на заседании 19 членов совета.

Роздано бюллетеней _____ 19 _____

Осталось нерозданных бюллетеней _____ 7 _____

Оказалось в урне бюллетеней _____ 19 _____

ЗА _____ 19 _____

ПРОТИВ _____ НЕТ _____

НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫХ БЮЛЛЕТЕНЕЙ _____ НЕТ _____

Председатель:

- Спасибо. Прошу членов ученого совета утвердить протокол кто «ЗА» (Голосуют) Есть ли воздержавшиеся? (Нет) Против? (Нет) Динара Шавкатовна, пожалуйста, зачитайте нам проект заключения по диссертации, который мы должны также утвердить.

Ученый Секретарь – зачитывает проект заключение Диссертационного совета Д 001.015.01 по диссертации Арсланбековой Серминаз Махмудовны. «Фармакогенетические аспекты антикоагулянтной терапии варфарином у пациентов после протезирования клапанов сердца в условиях полифармакотерапии», по специальностям «кардиология» - 14.01.05, «фармакология, клиническая фармакология» (14.03.06).

– Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований: **разработан** новый подход к назначению антикоагулянтов у пациентов с протезированными клапанами сердца с учетом полиморфизма генов CYP2C9 и VKORC1(G3673A), активности CYP2C9 (по лозартановому тесту) и полифармакотерапии; **предложено** выполнение фармакогенетического тестирования и определение активности CYP2C9 с помощью лозартанового теста для прогноза эффективного и безопасного режима дозирования варфарина; **доказано** влияние антибиотиков, амиодарона, флуконазола и преднизолона на режим дозирования варфарина в условиях полифармакотерапии, с учетом полиморфизма генов у кардиохирургических пациентов в раннем послеоперационном периоде.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: **доказано** влияние полиморфизма генов CYP2C9 и VKORC1(G3673A), активности CYP2C9 и полифармакотерапии на режим дозирования варфарина у пациентов с протезированием клапанов сердца; **применительно к проблематике диссертации результативно использованы** комплекс существующих базовых диагностических методов исследования (эхокардиография, электрокардиография, лабораторные методы диагностики) и методика генотипирования и фенотипирования; **изучены** фармакогенетические и фенотипические факторы риска антикоагулянтной терапии у пациентов с протезированными клапанами сердца.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: **разработаны** рекомендации для более эффективного и безопасного подбора антикоагулянтной терапии у пациентов

с протезированными клапанами сердца и **внедрены** практические рекомендации в клиническую практику отделений кардиохирургического профиля ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» РАМН; **определены** перспективы использования гено- и фенотипирования больных с целью снижения геморрагических и тромбоэмболических осложнений;

Оценка достоверности результатов исследования выявила: **теоретические положения**, изложенные в диссертации, частично согласуются с опубликованными клиническими исследованиями, посвященными изучению факторов риска антикоагулянтной терапии, но значительная часть результатов является абсолютно новой; **идея работы базируется** на анализе и обобщении клинического опыта ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» РАМН являющегося одним из первых в мире использовавшим метод фенотипирования у кардиохирургических больных; **использованы** достаточный объем клинического материала (76 больных), сроки наблюдения (5 месяцев - 6 лет) и современные методики сбора и обработки информации.

Личный вклад соискателя состоит в сборе и анализе данных, обработке материала с применением статистических методов исследования, анализе литературных данных. На основании полученного в работе фактического материала автор сформулировала аргументированные обобщающие выводы, разработала вполне конкретные практические рекомендации.

На заседании **27 июня 2014 года** диссертационный совет принял решение присудить Арсланбековой Серминаз Махмудовне ученую степень кандидата медицинских наук. (Прилагается)

Председатель:

– Есть ли замечания, предложения? (Нет)

Председатель:

- Нам нужно проголосовать в открытой форме, чтобы утвердить этот протокол. Кто за? (Голосуют) Кто против? (Нет) Воздержавшихся нет Серминаз Махмудовна! Разрешите Вас поздравить с успешной защитой кандидатской диссертации в нашем диссертационном совете, пожелать Вам успехов, всего самого доброго в Вашей личной жизни. Ну и продолжить замечательные исследования по полиморфизму генов. И найти более детальные применения в клинической практике, что нам очень нужно. Спасибо.

Председатель заседания:

Заместитель председателя Диссертационного совета

Д 001.015.01, доктор медицинских наук,

академик РАН



Ревишвили А.Ш.

Ученый секретарь Диссертационного

Совета Д 001.015.01,

доктор медицинских наук



Газизова Д.Ш.

