

ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России Шаталовой Ольги Викторовны на диссертацию Фединой Людмилы Владимировны «Прогнозирование индивидуальных особенностей фармакокинетики апиксабана: фармакогенетический подход», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Актуальность темы диссертации

Антикоагулянты играют важную роль в снижении осложнений и смертности, связанных с тромбоэмболическими заболеваниями, и за последние несколько лет антикоагулянтная терапия постепенно пополнялась многочисленными новыми возможностями. В течение последних 70 лет антагонисты витамина К были основными препаратами, используемыми для длительной пероральной антикоагулянтной терапии. В связи со значительными ограничениями АВК, за последнее десятилетие были созданы пероральные антикоагулянты прямого действия, которые были способны блокировать отдельные и специфические этапы коагуляционного каскада. ПОАК лишены недостатков, присущих антагонистам витамина К. Но несмотря на многочисленные преимущества, кровотечения и тромбоэмболические события остаются серьезной проблемой при использовании ПОАК. Необходимо понимать, что фармакологический ответ на ПОАК у разных пациентов зависит от ряда факторов, например, возраста, расы, пола, наличия вредных привычек, сопутствующих заболеваний, и совместного применения с другими препаратами. Также необходимо учитывать и фармакогенетические особенности человека, которые могут повлиять на эффективность и безопасность применения ПОАК.

Таким образом, учитывая вышеизложенное, актуальность диссертационной работы Фединой Л.В. не вызывает сомнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выносимые автором на защиту, убедительно доказаны в проведенной научной работе, что отражено в корректных и логичных выводах, а также практических рекомендациях, которые направлены на достижение поставленной цели исследования – разработать подход к прогнозированию индивидуальных особенностей фармакокинетики апиксабана на основе фармакогенетического тестирования у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и тромбозом глубоких вен.

Основные положения, материалы и фрагменты диссертации были представлены и обсуждены на конференциях, в том числе всероссийских с международным участием.

Полученные автором результаты, положения и выводы используются в деятельности отделения клинической фармакологии ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина» ДЗМ и включены в программы циклов повышения квалификации «Клиническая фармакогенетика с основами персонализированной медицины. Авторский цикл академика Д.А. Сычева.» и «Антитромботическая профилактика и терапия. Авторский цикл профессора С.Р. Гиляревского.» на базе кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, по специальностям терапия, кардиология, общая врачебная практика (семейная медицина), клиническая фармакология.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Необходимая степень достоверности полученных автором результатов достигнута и обусловлена достаточным количеством участников, включенных в исследование (108 пациентов с неклапанной ФП и ТГВ участвовали в клинической части исследования; 378 врачей и 185 ординаторов и аспирантов участвовали в социологической части

исследования), использованием современных и обоснованных методов исследования, а также применением современных и корректных статистических методов.

Научная новизна положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций исследования представляет безусловный научный интерес и не вызывает сомнений. Так автором впервые установлены факторы риска «непопадания» в терапевтический диапазон концентраций апиксабана и развития кровотечений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и тромбозом глубоких вен. Кроме того, автор смог расширить научные представления о вкладе носительства полиморфизмов генов *CYP3A4*, *CYP3A5* и *ABCB1* на фармакокинетические параметры апиксабана и связанный с ними риск геморрагических событий у пациентов с неклапанной ФП и ТГВ. Впервые была изучена готовность российских врачей применять в своей клинической практике фармакогенетическое тестирование для прогнозирования эффективности и безопасности лекарственных препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Результаты выполненной диссертационной работы, выводы и практические рекомендации имеют непосредственный выход в клиническую практику.

Так автор сформулировал конкретные и обоснованные практические рекомендации: рутинное выполнение фармакогенетического тестирования пациентам с ФП и ТГВ по полиморфным вариантам гена *CYP3A4* (*22, *rs35599367*), гена *CYP3A5* (*3, *rs776746*), гена *ABCB1* (*rs4148738* и *rs1045642*) для прогнозирования индивидуальных изменений значений равновесной остаточной концентрации апиксабана и безопасности антикоагулянтной терапии апиксабаном в настоящее время не рекомендовано, а также при проведении антикоагулянтной терапии апиксабаном рекомендуется

анализировать препараты на предмет потенциально опасных межлекарственных взаимодействий (например, совместное назначение ингибиторов СYP3A4/P-gp), так как это может являться значимым фактором риска развития нежелательных реакций.

Выполненное исследование является серьезным вкладом в изучение проблемы по усовершенствованию лечения пациентов с неклапанной ФП и ТГВ, получающих антикоагулянтную терапию апиксабаном.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Фединой Людмилы Владимировны представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, полностью соответствует паспорту научной специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, отражающих основные результаты, в том числе 2 публикации в изданиях из перечня ВАК при Минобрнауки России, 4 публикации в изданиях, включенных в международную базу данных Scopus.

Оценка содержания диссертации

Работа Фединой Л.В. написана в классическом стиле, изложена на 135 страницах, иллюстрирована 19 рисунками и 20 таблицами. Состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, описания материалов и методов исследования и собственных результатов), обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка использованной литературы, состоящего из 161 источников и приложения. В общем заключении отражены наиболее важные

теоретические и практические результаты диссертации. Материал в работе изложен лаконично, логично и последовательно.

Во введении диссертации четко отражена актуальность темы проведенного исследования, на основании которой сформированы цель и пять задач. Задачи исследования соответствуют цели и направлены на ее реализацию.

Обзор литературы представляет собой анализ проведенных исследований по теме диссертации. Автор осветил действующее современное состояние проблемы эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии прямыми оральными антикоагулянтами и подходы к персонализации у пациентов с фибрилляцией предсердий и тромбозом глубоких вен. В полной мере автор раскрывает состояние вопросов, касающихся особенностей фармакокинетики и фармакодинамики ПОАК, влияния генетических и негенетических факторов на фармакологический ответ на пероральные антикоагулянты.

Вторая глава подробно и четко описывает материалы и методы научной работы, критерии включения/исключения, понятно проиллюстрирован дизайн исследования. Все методы и дизайн исследования являются современными и отвечают поставленной цели и задачам исследования. Количество участников исследования достаточно для статистической обработки материала.

В главе, посвященной собственным результатам исследования, подробно показана исчерпывающая характеристика участников исследования, описана информация, полученная в клинической и социологической частях исследования, логично иллюстрирована таблицами и рисунками, что улучшает восприятие текста и значений результатов. Необходимо отметить логичное, осмысленное и последовательное изложение результатов работы. Автором детально представлен анализ структуры сопутствующих заболеваний у пациентов с неклапанной ФП и ТГВ, обзор назначенной медикаментозной терапии пациентов, находящихся на

стационарном лечении, частоту и структуру геморрагических осложнений при применении апиксабана. Представлены результаты фармакогенетического исследования, особенности фармакокинетики апиксабана у пациентов с неклапанной ФП и ТГВ. Автор в своем диссертационном исследовании также приводит модель прогноза непопадания в терапевтический диапазон концентраций препарата апиксабан, полученную в результате многофакторного логистического регрессионного моделирования. Автором было установлено, что факторами риска «непопадания» в терапевтический диапазон плазменных концентраций апиксабана является возраст пациента, скорость клубочковой фильтрации и наличие анемии.

Социологическое исследование путем анкетирования показало, что значительное число врачей в России положительно относятся к фармакогенетическому тестированию и готовы применять в своей клинической практике фармакогенетические тесты для прогнозирования эффективности и безопасности лекарственных препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Однако ощущается острая нехватка знаний по фармакогенетике, а также в РФ на данный момент отсутствуют клинические рекомендации и стандарты лечения для проведения фармакогенетических тестов, что мешает их более быстрому внедрению в клиническую практику.

Следующий раздел посвящен обсуждению полученных результатов, в которой автором приводятся аргументы и сопоставления результатов исследования с работами зарубежных и отечественных авторов. Изложение обладает целостностью и завершенностью.

Заключение логично отражает основные результаты проведенных исследований и соответствует поставленным задачам, а также обозначает перспективные направления дальнейших исследований.

Выводы сформулированы четко, логично, вытекают из основных научных положений, защищаемых авторов, соответствуют цели и задачам исследования.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает основные положения работы, соответствует содержанию, идеям и выводам, сформулированным в диссертации.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по представленной диссертационной работе нет. В плане научной дискуссии, хотелось бы задать автору следующий вопрос:

1. Была ли выше частота геморрагических осложнений у пациентов, которые получали ингибиторы СYP3A4/P-*gr*, чем у пациентов, которые не принимали такие препараты?

Следует подчеркнуть, что вопрос носит дискуссионный характер, и ответы на них не могут повлиять на позитивное впечатление от работы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Фединой Людмилы Владимировны «Прогнозирование индивидуальных особенностей фармакокинетики апиксабана: фармакогенетический подход» является самостоятельной, завершенной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи – прогнозирование индивидуальных особенностей фармакокинетики апиксабана на основе фармакогенетического тестирования, что имеет существенное значение для клинической фармакологии.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Фединой Людмилы Владимировны полностью соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней»,

утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а ее автор Федина Людмила Владимировна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология(медицинские науки).

Оппонент

Профессор кафедры клинической
фармакологии и интенсивной терапии
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук (3.3.6),
доцент



Шаталова Ольга Викторовна

Подпись доктора медицинских наук, доцента Шаталовой Ольги Викторовны
заверяю

Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России
к.м.н, доцент



Емельянова Ольга Сергеевна

06.11.2024г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 400066, Российская Федерация, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, зд. 1, тел.: +7 (8442) 38-50-05, e-mail: post@volgmed.ru