

ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Кантемировой Бэлы Исмаиловны на диссертацию Феединой 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

Прямые оральные антикоагулянты остаются препаратами первой линии первичной и вторичной профилактики инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и основой терапии пациентов с венозной тромбозомболией. Большой проблемой препаратов группы ПОАК остается высокая межиндивидуальная вариабельность лекарственного ответа, которая может привести к геморрагическим или тромбозомболическим событиям. Вариабельность лекарственного ответа на ПОАК зависит от множества параметров пациента. В последние годы активно разрабатывается вопрос о вкладе генетических особенностей пациента в профиль безопасности применения ПОАК. Отдельные результаты фармакогенетических исследований свидетельствуют о наличии взаимосвязей между носительством полиморфизмов генов ферментов биотрансформации, белков-транспортёров и индивидуальным лекарственным ответом на ПОАК. В то же время, убедительных данных, свидетельствующих о наличии клинически значимых полиморфизмов в отношении риска развития кровотечений при приеме ПОАК не получено. Поиск новых маркеров, ассоциированных с риском развития кровотечений продолжается.

Таким образом, получение новых данных о влиянии различных факторов на фармакокинетику апиксабана, может помочь повысить качество и безопасность антикоагулянтной терапии этим препаратом у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и тромбозом глубоких вен.

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

В диссертации четко поставлена цель и сформулированы задачи исследования, направленные на разработку подхода к прогнозированию индивидуальных особенностей фармакокинетики апиксабана на основе фармакогенетического тестирования в условиях многопрофильного стационара у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и тромбозом глубоких вен.

Обоснованность полученных результатов 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), а их описание логично и последовательно. Для анализа полученных данных был применен современный пакет статистических программ (IBM SPSS Statistics Base 20.0), что определило достоверность полученных результатов.

Достаточный объем выборки и всесторонний анализ позволил сделать аргументированные и обоснованные выводы, составить практические рекомендации в диссертационной работе. Автором корректно обоснованы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Представленные таблицы и рисунки логично дополняют текст диссертационного исследования.

Основные положения, материалы и фрагменты диссертации были представлены и обсуждены на конференциях, в том числе всероссийских с международным участием: VII Ежегодном всероссийском конгрессе посвященном актуальным вопросам клинической фармакологии «Вотчаловские чтения» (Москва, 2021 г.); Форуме антитромботической терапии с международным участием (Fact-bridge 2021) (Москва, 2021 г.); V Российской зимней Школе молодых ученых и врачей по фармакогенетике и персонализированной терапии (Москва, 2022 г.); Российском конгрессе по

клинической фармакогеномике (Москва, 2022 г.); Форуме антитромботической терапии (Fact-bridge 2022) (Москва, 2022 г.); Межвузовской кластерной научно-практической конференции, посвященной Всемирному дню тромбоза «Безопасность и эффективность антитромботической терапии в клинической практике» (Воронеж, 2022 г.); XXVIII Всероссийской научно-практической конференции «Наукоемкие лабораторные технологии для клинической практики» (Москва, 2023 г.); VI Российской зимней Школе молодых ученых и врачей по фармакогенетике и персонализированной терапии (Москва, 2023 г.); Форуме антитромботической терапии (Fact-bridge 2023) (Москва, 2023 г.); Втором всероссийском междисциплинарном конгрессе по непрерывному профессиональному образованию работников здравоохранения (ЗОНТ) (Москва, 2023 г.).

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Комплексный подход к исследованию, современный и высокий методический уровень диссертационной работы Феединой Л.В., последовательная и четкая статистическая обработка данных позволяют с уверенностью говорить о достоверности полученных результатов. Высказанные автором оценки, проведенный анализ данных, выводы и практические рекомендации убедительно обоснованы, подтверждаются количественными характеристиками и современными статистическими методами.

Достоверность полученных результатов обеспечивается достаточным объемом выборки, использованием современных методов исследования, тщательным статистическим анализом полученных результатов.

Научная новизна диссертационного исследования состоит в том, что автор впервые установил факторы риска «непопадания» в терапевтический диапазон концентраций апиксабана и развития кровотечений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и тромбозом глубоких вен. Кроме того, автор расширил научные представления о вкладе носительства фармакогенетических маркеров на фармакокинетические параметры

апиксабана и связанный с ними риски геморрагических событий у пациентов с неклапанной ФП и ТГВ. В проведенном социологическом исследовании, 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.

Несомненна и практическая значимость работы, так как автором сформулированы конкретные и обоснованные практические рекомендации, в частности такие: 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 по результатам работы не рекомендовано. При проведении антикоагулянтной терапии апиксабаном рекомендуется анализировать препараты на предмет потенциально опасных межлекарственных взаимодействий (например, совместное назначение ингибиторов CYP3A4/P-гр), так как это может являться значимым фактором риска развития нежелательных реакций.

Федина Л.В. провела последовательное, выполненное на высоком методическом уровне, научное исследование. Полученные автором результаты имеют безусловную значимость для науки и практики, что делает данное диссертационное исследование ценным вкладом в изучение проблемы безопасности антикоагулянтной терапии ПОАК.

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 Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации и включенных в международную базу данных Scopus, 4 публикации в изданиях,

включенных в международную базу данных Scopus.

Оценка содержания диссертации

Диссертация выполнена по общепринятому плану в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии (ВАК), написана корректно, хорошо иллюстрирована. Диссертационная работа изложена на 135 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения полученных результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка использованной литературы, состоящего из 161 источников и приложения. Текст проиллюстрирован 20 таблицами и 19 рисунками.

Во введении диссертации четко отражена актуальность темы проведенного исследования, сформулирована его цель и задачи, в полной мере раскрыты научная новизна, теоретическая и практическая значимость, аргументирована степень достоверности полученных результатов и обозначены основные положения, выносимые на защиту, раскрывающие суть диссертационной работы.

Обзор литературы в полной мере освещает изучаемую проблему, хорошо структурирован, изложение текста последовательное, логичное. В обзоре подробно освещены 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 обзоре литературы подробно изложены особенности фармакокинетики и фармакодинамики ПОАК, а также роль генетических особенностей пациента как фактора, влияющего на фармакологический ответ при назначении ПОАК.

Во второй главе корректно, четко и подробно описан дизайн научной работы, критерии включения и исключения, использованные лабораторные, клинические, статистические и социологические методики, детально изложен ход фармакогенетического анализа. План обследования пациентов

соответствует цели и задачам исследования. Следует также отметить полноту описания методов статистического анализа полученных данных, которые соответствуют современным рекомендациям и подчеркивают достоверность результатов.

Результаты клинической и социологической частей исследования представлены в третьей главе. Автор подробно описал клинικο-демографические характеристики пациентов с ФП и ТГВ, представил результаты фармакогенетического тестирования, изучил частоту и структуру геморрагических осложнений, а также влияние генетических и негенетических факторов на уровень равновесной остаточной концентрации апиксабана в плазме. Автору удалось получить модель прогноза непопадания в терапевтический диапазон концентраций препарата апиксабан. Что касемо результатов социологической части исследования, то автор подробно описал характеристику респондентов, изучил уровень знаний врачей о фармакогенетическом тестировании и установил, что каждый второй респондент готов применять в своей клинической практике фармакогенетическое тестирование для прогнозирования эффективности и безопасности лекарственных препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Также автор выявил основные факторы, препятствующие клиническому внедрению фармакогенетических тестов в России. Глава по результатам диссертационного исследования достаточно иллюстрирована таблицами и рисунками, что улучшает восприятие текста и значений результатов.

В разделе, посвященном обсуждению полученных результатов, автором приводятся аргументы и сопоставления результатов исследования с работами зарубежных и отечественных авторов. Автор выдвигает гипотезы и предлагает объяснения полученным результатам. Изложение обладает целостностью и завершенностью.

Заключение логично отражает основные результаты работы, а также раскрывает перспективные направления дальнейших исследований.

Выводы соответствуют поставленным цели, задачам исследования, сформулированы достаточно четко.

Практические рекомендации обоснованы, закономерно вытекают из представленного материала, сформулированы четко и адресно, всецело отражают возможности применения результатов диссертационного исследования.

В целом диссертация написана хорошим литературным языком, содержит достаточное количество таблиц и рисунков. Имеются отдельные стилистические неточности, которые не умаляют достоинств диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний по выполненной работе нет.

Для поддержания научной дискуссии к диссертанту имеется вопрос:

1. В вашем исследовании довольно большое количество пациентов получали НПВС. Влиял ли прием данного класса препаратов на риски развития кровотечений?

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат содержит все структурные элементы диссертации в соответствии с требованиями руководящих документов, отвечает содержанию, идеям и выводам, сформулированным в диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Феединой Людмилы Владимировны на тему «Прогнозирование индивидуальных особенностей фармакокинетики апиксабана: фармакогенетический подход», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Сычева Дмитрия Алексеевича, является самостоятельной, завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная задача – прогнозирование индивидуальных

особенностей фармакокинетики апиксабана на основе фармакогенетического тестирования, имеющая важное 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

Доктор медицинских наук (3.3.6. Фармакология,
клиническая фармакология (медицинские науки))
профессор, профессор кафедры
фармакологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ
Минздрава России



Кантемирова Б.И.



Подпись доктора медицинских наук, профессора Кантемировой Б.И. заверяю:
и.о. проректора по учебно-воспитательной работе,
д.м.н., профессор



Попов Е.А.

« 12 » ноября 2024 года

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России)

Адрес организации: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д.121

Тел. +7 (8512) 66-94-80; E-mail: post@astgmu.ru; Официальный сайт: <http://astgmu.ru/>