

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Феединой Людмилы Владимировны «Прогнозирование индивидуальных особенностей фармакокинетики апиксабана: фармакогенетический подход», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

Известно, что фибрилляция предсердий (ФП) признана самой распространенной сердечной аритмией и связана со значительными осложнениями и расходами на здравоохранение. Для профилактики ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий на протяжении долгого времени использовался непрямой витамин-К-зависимый антикоагулянт варфарин. Однако, проблемы, связанные с применением варфарина, явились стимулом для создания прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК). Другим показанием для ПОАК является профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ), которая чаще всего проявляется в виде тромбоза глубоких вен конечностей (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии и имеет высокую ежегодную заболеваемость. антикоагулянты могут вызывать серьезные нежелательные лекарственные реакции (НЛР) в виде геморрагических осложнений у госпитализированных пациентов, что подтверждается в исследованиях. Кроме того, антикоагулянты занимают I место по причинам обращения за неотложной помощью в связи с НЛР и II место после инсулина по частоте повторных госпитализаций, связанных с НЛР. Таким образом, антикоагулянты способны причинить значительный вред здоровью пациентов. На сегодняшний день существенно не хватает исследований по выявлению биомаркеров прогнозирования эффективности (повторные тромбозы) и, особенно, безопасности (риск кровотечения) ПОАК, в том числе и апиксабана.

Таким образом, исследование Феединой Л.В. направленное на разработку подхода к прогнозированию индивидуальных особенностей фармакокинетики апиксабана на основе фармакогенетического тестирования у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и тромбозом глубоких вен является актуальным и имеющим значительные практические перспективы.

Научная новизна и практическая значимость исследования соответствуют уровню, требуемому для кандидатской диссертации, и определяется комплексным подходом в изучении фармакокинетики у пациентов с неклапанной ФП и ТГВ. В настоящем диссертационном исследовании впервые установлены факторы риска «непопадания» в терапевтический диапазон концентраций апиксабана и развития кровотечений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и тромбозом глубоких вен. Расширены 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 выборке пациентов подробно проанализирован вклад таких параметров как пол, возраст, масса тела, режим и адекватность дозирования, межлекарственные взаимодействия на уровень равновесных концентраций апиксабана. В ходе социологического исследования впервые изучена готовность российских врачей применять в своей клинической практике фармакогенетическое тестирование для прогнозирования эффективности и безопасности лекарственных препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Результаты научной работы позволили не рекомендовать 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 риска развития геморрагических событий на фоне приема данного перорального антикоагулянта.

Цель проведенной работы полностью соответствует выбранной теме. Задачи в полной мере раскрывают цель исследования.

Полученные в диссертации результаты и выводы основаны на достаточном объеме клинического материала с применением современной статистической обработки данных, соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации представляют значительный интерес для врачей-терапевтов, врачей кардиологов, клинических фармакологов и врачей сердечно-сосудистых хирургов.

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, 1 публикация в материалах всероссийской научно-практической конференции, что соответствует требованиям к диссертационным работам.

Автореферат Фединой Л.В. написан академическим языком, оформлен в соответствии с принятыми стандартами и по содержанию полностью соответствует основным положениям диссертации. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению автореферата нет.

Диссертационная работа Фединой Людмилы Владимировны «Прогнозирование индивидуальных особенностей фармакокинетики апиксабана: фармакогенетический подход», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, имеющей существенное значение для медицинской науки и клинической практики. Она соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. в действующей редакции (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., №748 от

02.08.2016 г., №650 от 29.05.2017 г., №1024 от 28.08.2017 г., №1168 от 01.10.2018 г., №62 от 25.01.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Федина Л.В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Профессор кафедры клинической фармакологии
и пропедевтики внутренних болезней

Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ

им. И.М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский университет),

д.м.н., профессор



Журавлева Марина Владимировна

« 08 » 11 _____ 2024 г.



Подпись д.м.н., профессора Журавлевой М.В. заверяю

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения
Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Телефон: +7 (499) 248-05-53, Факс: +7 (499) 248-01-81

Web-сайт: <https://www.sechenov.ru>

E-mail: rektorat@sechenov.ru, expedition@mma.ru