

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.3.054.05

на базе на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по диссертационной работе Фединой Людмилы Владимировны на тему «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).

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 11 декабря 2024г., №16

О присуждении Фединой Людмиле Владимировне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация на тему: **«Прогнозирование индивидуальных особенностей фармакокинетики апиксабана: фармакогенетический подход»** по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) принята к защите 8 октября 2024 г., протокол №15Б диссертационным советом 21.3.054.05 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, Приказ Министерства науки и высшего образования Российской Федерации о создании совета № 485/нк от 22 марта 2023 г.

Соискатель Федина Людмила Владимировна, 1995 года рождения, в 2019 году с отличием окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по

специальности «Лечебное дело». По окончании медицинского ВУЗа (с 2019 г. по 2021 г.) обучалась в клинической ординатуре по специальности «Клиническая фармакология» в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. С 2021 г. по 2024 г. обучалась в аспирантуре по специальности «Клиническая фармакология» на кафедре клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С 2021 г. по настоящее время работает врачом-клиническим фармакологом в отделе клинической фармакологии ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы».

Диссертация выполнена на кафедре клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Сычев Дмитрий Алексеевич, доктор медицинских наук (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)), профессор, академик РАН, и.о. ректора ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Официальные оппоненты:

- **Кантемирова Бэла Исмаиловна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
 - **Шаталова Ольга Викторовна**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
- дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» в своем положительном заключении, составленном заведующим кафедрой общей и клинической фармакологии медицинского института РУДН, доктором медицинских наук, профессором Зыряновым Сергеем Кенсариновичем и утвержденным д.м.н., профессором, член-корреспондентом РАН Костиным Андреем Александровичем, проректором по научной работе, указала, что диссертация Феединой Л.В. является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, а именно прогнозирования индивидуальных особенностей фармакокинетики апиксабана на основе фармакогенетического тестирования.

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.

Список работ, опубликованных автором по теме диссертации:

1. **Феединой, Л.В.** Влияние полиморфизмов генов CYP3A4*22 (rs35599367) C > T, CYP3A5*3 (rs776746) A > G, ABCB1 (rs4148738) C > T и ABCB1 (rs1045642) C > T на антикоагулянтное действие апиксабана: результаты

- пилотного исследования/ И.Н.Сычев, **Л.В. Федина**, А.С. Осипов, И.И. Темирбулатов, О.Ю. Татарой, Ж.А. Созаева, К.А. Акмалова, Н.П. Денисенко, Ш.П. Абдуллаев, А.А. Качанова, Е.А. Гришина, К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычев// Медицинский совет. –2021. – № 4. – С. 41–46. – DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4-41-46.
2. **Федина, Л.В.** Влияние полиморфизмов генов CYP3A4/5, ABCB1 на остаточную равновесную концентрацию апиксабана и развитие кровотечений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и тромбозом глубоких вен/ **Л.В. Федина**, И.Н. Сычев, К.Б. Мирзаев, А.В. Варданян, С.В. Глаголев, А.А. Качанова, П.О. Бочков, Р.В. Шевченко, С.Н. Тучкова, И.В. Сычев, Ш.П. Абдуллаев, Д.А. Сычев// Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2024. – № 1. – С. 19–26.
 3. **Федина, Л.В.** Влияние полиморфизмов генов CYP3A4*22 (rs35599367) C > T, CYP3A5*3 (rs776746) A > G, ABCB1 (rs4148738) C > T и ABCB1 (rs1045642) C > T на антикоагулянтное действие апиксабана: результаты пилотного исследования/ И.Н.Сычев, **Л.В. Федина**, А.С. Осипов, И.И. Темирбулатов, О.Ю. Татарой, Ж.А. Созаева, К.А. Акмалова, Н.П. Денисенко, Ш.П. Абдуллаев, А.А. Качанова, Е.А. Гришина, К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычев// Медицинский совет. –2021. – № 4. – С. 41–46.
 4. **Fedina, L.** A survey of physician opinions in Russia in the field of pharmacogenetics of cardiovascular disease/ **L. Fedina**, D. Sychev, M. Poptsova, D. Zateyshchikov, K. Mirzaev, E. Tsimbal, I. Sychev, T. Rastvorova// Pharmacogenomics. – 2022. – № 15. – P. 847–85.
 5. **Федина, Л.В.** Антикоагулянтная терапия апиксабаном на основе фармакогенетического подхода: курс на безопасность/ **Л.В. Федина**, И.Н. Сычев, Н.П. Денисенко, Ш.П. Абдуллаев, К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычев// Медицинский совет. – 2023. – № 6. – С. 171–177.
 6. **Fedina, L.** The impact of ABCB1, CYP3A4 and CYP3A5 gene polymorphisms on apixaban trough concentration and bleeding risk in patients with atrial fibrillation/ **L. Fedina**, A. Skripka, P. Krupenin, O. Kozhanova, A.

Kudryavtseva, K. Akmalova, P. Bochkov, A. Sokolova, D. Napalkov, D. Sychev// Drug Metabolism and Personalized Therapy. – 2024. – P. 1–9.

В опубликованных работах приводятся основные результаты научного исследования. Недостоверных сведений об опубликованных работах в диссертации не содержится.

На автореферат диссертации поступили отзывы:

1. Отзыв от д.м.н., профессора Напалкова Дмитрия Александровича, профессора кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Отзыв положительный, замечаний не содержит;

2. Отзыв от д.м.н., профессора Журавлевой Марины Владимировны, профессора кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Отзыв положительный, замечаний не содержит;

3. Отзыв от д.м.н., профессора Решетько Ольги Вилоровны, заведующего кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный, замечаний не содержит;

Согласно отзывам, диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, замечаний к содержанию и оформлению автореферата, отражающего результаты диссертационного исследования, нет. Критические замечания в отзывах также отсутствуют.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что официальные оппоненты являются компетентными учеными в соответствующей отрасли медицинской науки и имеющими публикации в

сфере клинической фармакологии, а ведущая организация признана своими достижениями в медицине и способна определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **разработан** подход к прогнозированию индивидуальных особенностей фармакокинетики апиксабана на основе фармакогенетического тестирования;
- **доказано**, что для прогнозирования индивидуальных изменений значений равновесной остаточной концентрации апиксабана и безопасности антикоагулянтной терапии апиксабаном проведение генотипирования пациентам с неклапанной фибрилляцией предсердий и тромбозом глубоких вен по полиморфным вариантам гена CYP3A4 (*22, *rs35599367*), гена CYP3A5 (*3, *rs776746*), гена *ABCB1(rs4148738 и rs1045642)* не является необходимым;
- **предложено** при проведении антикоагулянтной терапии апиксабаном анализировать препараты на предмет потенциально опасных межлекарственных взаимодействий (например, совместное назначение ингибиторов CYP3A4/P-gr), так как это может являться значимым фактором риска развития нежелательных реакций;
- **доказана** высокая степень готовности медицинских работников применять фармакогенетические тесты для прогнозирования эффективности и безопасности лекарственных препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **изложены** научные представления о вкладе носительства фармакогенетических маркеров на фармакокинетические параметры апиксабана и связанные с ними риски геморрагических событий у пациентов с неклапанной с фибрилляцией предсердий и тромбозом глубоких вен;
- **изучены** генетические и негенетические факторы, влияющие на остаточную равновесную концентрацию апиксабана;

- **применительно к проблематике диссертации результативно использованы** как традиционные базовые методы клинико-лабораторного обследования, так и современные методы фармакокинетического исследования, фармакогенетического тестирования, определения полиморфных вариантов генов;
- **изучена** частота отклонения плазменных концентраций апиксабана за пределы терапевтического диапазона;
- **доказана** взаимосвязь между носительством аллеля G варианта rs776746 гена *CYP3A5*, что ассоциировано с более высокой частотой «непопадания» в терапевтический диапазон плазменных концентраций апиксабана.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- **разработаны и внедрены в практику** новые подходы к персонализации терапии апиксабаном у пациентов с неклапанной с фибрилляцией предсердий и тромбозом глубоких вен на основе алгоритмов прогнозирования индивидуальных особенностей фармакокинетики апиксабана;
- **определена** нецелесообразность рутинного выполнения фармакогенетического тестирования пациентам с неклапанной с фибрилляцией предсердий и тромбозом глубоких вен для прогнозирования индивидуальных изменений значений равновесной остаточной концентрации апиксабана и безопасности антикоагулянтной терапии апиксабаном;
- **представлены предложения** по дальнейшему изучению фармакогенетических особенностей пациентов для разработки персонализированного подхода к назначению антикоагулянтной терапии с возможной перспективой создания системы поддержки принятия решения при назначении прямых оральных антикоагулянтов.

Основные результаты, положения и выводы диссертации включены в программы циклов повышения квалификации для врачей, реализуемых на базе кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Результаты исследования используются в деятельности отделения клинической фармакологии ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ».

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

- **использован** достаточный объем первичных данных, основанных на результатах обследования 108 пациентов в клинической части исследования, и изучении мнения 378 врачей и 185 ординаторов и аспирантов в социологической части исследования о фармакогенетическом тестировании для прогнозирования эффективности и безопасности лекарственных препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями;
- **результаты** получены на современном высокотехнологичном оборудовании;
- **теория** построена на известных проверяемых данных и фактах, описанных в отечественной и зарубежной литературе, согласуется с опубликованными данными по теме диссертации в ведущих научных журналах;
- **идея** прогнозирования индивидуальных особенностей фармакокинетики апиксабана на основе фармакогенетического тестирования базируется на результатах изучения международного и отечественного опыта по данному вопросу и собственных исследованиях, проведенных на базе государственных медицинских организаций;
- **использованы** корректные методы обработки и анализа материала с применением адекватного и информативного современного статистического инструментария, их оценкой и интерпретацией: для проверки нормальности распределения использовался критерий Колмогорова-Смирнова, для сравнения количественных показателей использовался t-критерий Стьюдента либо критерий Манна-Уитни, для определения влияния количественных факторов на уровень равновесных концентраций апиксабана в плазме использовался линейный регрессионный анализ, для сравнения качественных

и порядковых показателей применялись точный критерий Фишера или критерий χ^2 Пирсона (хи-квадрат).

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах выполнения диссертационного исследования: автору принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования, в формировании дизайна исследования, определении методологического подхода к решению поставленных задач и необходимых для этого методов исследования. Планирование работы, поиск и анализ литературы по теме исследования, разработка базы данных и набор материала, статистическая обработка, анализ и обобщение полученных результатов, написание статей и диссертации выполнены лично автором. 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.

В диссертации решена актуальная научная задача по прогнозированию индивидуальных особенностей фармакокинетики апиксабана на основе фармакогенетического подхода. Диссертация соответствует критерию внутреннего единства, что обусловлено концептуальностью и отсутствием методологических противоречий. В ходе проведенного исследования цель исследования достигнута, выполнены все поставленные задачи, сформулированы обоснованные выводы и практические рекомендации.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация Феединой Людмилы Владимировны «Прогнозирование индивидуальных особенностей фармакокинетики апиксабана: фармакогенетический подход» представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, которая соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в ред. №1382 от 16.10.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по

специальности: 3.3.6. - Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

На заседании 11 декабря 2024 г. диссертационный совет принял решение присудить Фединой Людмиле Владимировне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них докторов наук по специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) – 6, участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени - 18, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель заседания
диссертационного совета 21.3.054.05
доктор медицинских наук,
профессор

Годков Михаил Андреевич

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.3.054.05
доктор медицинских наук,
профессор



Меньшикова Лариса Ивановна

«11» декабря 2024 г.