

## УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор -  
проректор по научной работе  
РУДН, д.м.н., профессор,  
член-корреспондент РАН

А.А. Косачин



2024 г.

## ОТЗЫВ

ведущей организации - ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» о значимости диссертационной работы Феединой Людмилы Владимировны на тему «Прогнозирование индивидуальных особенностей фармакокинетики аписабана: фармакогенетический подход», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

### Актуальность темы исследования

Тромбоэмболические заболевания/осложнения являются ведущей причиной смерти и инвалидности в странах с высоким уровнем дохода, и их распространенность резко возрастает в странах со средним и низким уровнем дохода. Варфарин-один из первых, появившихся и широко используемых антикоагулянтов, принимаемых внутрь. Варфарин снижает риск тромбоэмболических осложнений, но имеет узкий терапевтический диапазон, множественные лекарственные и пищевые взаимодействия и требует частого контроля крови на международное нормализованное отношение (МНО). Однако, за последнее десятилетие появились прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК), которые устраняют многие недостатки антагонистов витамина К. Тем не менее кровотечения, связанные с ПОАК, остаются серьезной проблемой для пациентов. ПОАК имеют стабильную фармакокинетику и фармадинамику, однако вариабельность ответа на

ПОАК является обычным явлением и может быть связана с многочисленными факторами. До 50% всех неблагоприятных явлений принято относить к генетическим особенностям метаболизма пациентов. Остальные 50% приходится на модифицируемые и немодифицируемые факторы: пол, возраст, сопутствующие заболевания (в особенности печени и почек), наличие вредных привычек, тяжесть течения основного заболевания, совместное применение с другими препаратами, особенности питания пациента. Таким образом получение новых данных о влиянии различных факторов на фармакокинетику апиксабана может помочь повысить качество и безопасность антикоагулянтной терапии апиксабаном у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) и тромбозом глубоких вен (ТГВ).

Персонализированная медицина является перспективным направлением в стратегии научно-технологического развития России до 2035 года, при этом в приоритете фундаментальные и прикладные исследования в области медицины, включающие геномные исследования. Однако внедрение фармакогенетического тестирования в клиническую практику в России происходит относительно медленно. Поэтому изучение готовности российских врачей, применять в своей клинической практике фармакогенетическое тестирование для прогнозирования нежелательных реакций (НР) лекарственных препаратов, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России является важной задачей.

Принимая во внимание описанные выше факты, можно сделать вывод, что диссертационная работа Феединой Л.В. является актуальной и весьма своевременной.

### **Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Автор, применив современные методы исследования, на достаточном количестве больных впервые установил факторы риска «непопадания» в терапевтический диапазон концентраций апиксабана и развития кровотечений

у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и тромбозом глубоких вен. 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. Расширены научные представления о вкладе носительства фармакогенетических маркеров на фармакокинетические параметры апиксабана и связанный с ними риск 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.

#### **Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации**

Личный вклад автора является определяющим и заключается в его непосредственном участии во всех этапах проведения исследования и анализе его результатов. Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования, в формулировании проблемы и обосновании степени ее разработанности. Планирование работы, разработка дизайна, поиск и анализ литературы по теме исследования, включение в исследование пациентов, соответствующих критериям, взятие образцов биологического материала, проведение генетического тестирования, разработка и заполнение цифровых баз данных, статистическая обработка, анализ и обобщение полученных результатов, написание статей и диссертации выполнены лично автором.

#### **Значимость для науки и практики, полученных автором диссертации результатов**

Полученные результаты, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации Феединой Людмилы Владимировны,

обладают новизной и практической значимостью для клинической фармакологии (медицинские науки). Полученные в настоящей работе данные могут служить основой для будущих исследований, направленных на дальнейшее изучение вклада генетических и клинических особенностей, лабораторных биомаркеров у пациентов высокого риска в развитие нежелательных побочных реакций при приеме ПОАК. Кроме того, результаты проведенного исследования актуализируют необходимость продолжения изучения фармакогенетических аспектов для разработки персонализированного подхода к назначению антикоагулянтной терапии ПОАК с целью профилактики риска кровотечений. Автором показано, что 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. Полученные автором результаты не позволяют на данный момент рекомендовать рутинное выполнение фармакогенетического тестирования пациентам с ФП и ТГВ по полиморфным вариантам гена СYP3A4 (\*22, *rs35599367*), гена СYP3A5 (\*3, *rs776746*), гена *ABCB1(rs4148738* и *rs1045642)* для прогнозирования индивидуальных изменений значений равновесной остаточной концентрации апиксабана и безопасности антикоагулянтной терапии апиксабаном. Также автор продемонстрировал, что значительное количество 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 русские врачи ощущают острую нехватку 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.

## **Рекомендации по использованию результатов и выводов**

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, могут быть использованы в терапевтических, кардиологических, хирургических отделениях стационаров, проводящих лечение пациентов с неклапанной ФП и ТГВ для улучшения безопасности проводимой антикоагулянтной терапии и коррекции медикаментозного лечения. Основные результаты, положения и выводы диссертационного исследования 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 (Акт внедрения в учебный процесс 06.06.2024 г.). Также основные результаты проведенного исследования используются в деятельности отделения клинической фармакологии ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» (Акт внедрения в практику от 20.05.2024 г.).

Рекомендации возможно включать в учебно-методический процесс обучения ординаторов и студентов старших курсов и постдипломной подготовки врачей.

## **Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций**

Достоверность полученных автором результатов обосновывается достаточным количеством участников исследования (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 обоснованных и современных методов исследования (в частности генотипирование по полиморфным вариантам генов *CYP3A4*, *CYP3A5* и *ABCB1* с применением метода полимеразной цепной

реакции; измерение плазменной минимальной равновесной концентрации ( $C_{min,ss}$ ) апиксабана было проведено методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс - селективным детекторами и тройным квадрупольным анализатором). Дизайн исследования соответствует всем требованиям доказательной медицины, четко сформулированы критерии включения и исключения, что позволило решить поставленные задачи в диссертационном исследовании. Используемые методы научного анализа отвечают поставленным цели и задачам исследования. Степень достоверности полученных результатов также подтверждается использованием современной методики обработки информации, с использованием программы IBM SPSS Statistics 20.0. Обработка полученных данных проводилась с применением обоснованных и адекватных поставленным задачам статистических методов. Выводы и практические рекомендации аргументированы, соответствуют поставленным задачам и логически вытекают из полученных данных. Основные положения диссертации достаточно отражены в печатных работах автора, доложены в том числе на различных научно-практических конференциях. Как итог проведенного исследования диссертантом представлены обоснованные и достоверные положения, выводы, практические рекомендации, которые были внедрены в клиническую практику.

#### **Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах**

Основное содержание диссертационной работы и ее результатов полностью отражено в 7 печатных работах 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, ее завершенность в целом, замечания по оформлению**

Диссертационная работа изложена на 135 страницах, включает 19 рисунков и 20 таблиц. Диссертация написана в традиционном стиле, 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. Изложение материала отличает последовательность и хорошая структурированность, полученные результаты детально проанализированы и обсуждены через призму имеющихся на сегодняшний день публикаций, связанных с темой диссертации.

Анализ диссертационного исследования Феединой Л.В. позволяет сделать вывод о том, что оно является законченным трудом, в котором достигнута изначально поставленная цель и решены predetermined задачи. Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Феединой Людмилы Владимировны на тему «Прогнозирование индивидуальных особенностей фармакокинетики аликсабана: фармакогенетический подход», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора, академика РАН, Сычева Дмитрия Алексеевича, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи в виде прогнозирования индивидуальных особенностей фармакокинетики аликсабана на основе фармакогенетического тестирования.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013

№ 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Федина Людмила Владимировна, достоин присуждения искомой степени по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Настоящий отзыв подготовлен заведующим кафедрой общей и клинической фармакологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», доктором медицинских наук, профессором Зыряновым Сергеем Кенсариничем, обсужден и утвержден на заседании кафедры общей и клинической фармакологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», протокол № 0300-21-04/4 от «06» ноября 2024 года.

Отзыв составили:

Заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии медицинского института РУДН, доктор медицинских наук (3.3.6), профессор



Зырянов Сергей Кенсаринич

Директор медицинского института РУДН, доктор медицинских наук, профессор



Абрамов Алексей Юрьевич

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.

Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82

e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru