

**ОТЗЫВ**  
**на автореферат диссертации**  
**Безвуляк Екатерины Игоревны**  
**на тему «Клинико-лабораторная оценка методов терапевтического**  
**лекарственного мониторинга иммуносупрессивной терапии у пациентов**  
**после трансплантации сердца», представленной на соискание**  
**ученой степени кандидата медицинских наук**  
**(3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика)**

Лекарственная токсикология играет ключевую роль в обеспечении безопасности лекарственной терапии и предотвращении отравлений. Важно понимать, что любое лекарственное средство может быть токсичным даже при правильном применении препарата, что связано с физиологическими особенностями, такими как изменение процессов фармакокинетики у беременных женщин, пожилых лиц, детей, пациентов с сопутствующей патологией. Кроме того, существуют дополнительные факторы, имеющие значение в успешности лекарственной терапии, а именно способ введения препарата, продолжительность приема, генетические факторы, взаимодействие с другими лекарственными средствами. Эти особенности, оказывая влияние на всех этапах кинетики препарата, в итоге влияют на формирование определенного уровня концентрации лекарства в крови, которая может быть недостаточной для оказания лечебного эффекта, целевой (терапевтической), токсической или летальной. Фармакотерапию можно считать успешной, когда концентрация препарата находится в пределах терапевтического интервала, оказывая необходимый терапевтический эффект и является безопасной в отношении токсических проявлений. Это относится ко всем лекарственным препаратам, используемым в медицине, но для препаратов «критической дозы», обладающих узким терапевтическим интервалом, вариабельность фармакокинетических параметров даже в небольших пределах приводит к существенным неблагоприятным клиническим последствиям.

Эверолимус – препарат из группы иммуносупрессивных средств, который с недавних пор начал использоваться у пациентов после трансплантации сердца для профилактики отторжения трансплантата. Препарат обладает целым рядом благоприятных эффектов, которые делают его препаратом выбора у данной группы больных. Недостатком этого препарата является узкий терапевтический диапазон (3-8 нг/мл), который сильно затрудняет проведение безопасной терапии и требует обязательного сопровождения мониторинга концентраций во время лечения.

Измерение концентрации эверолимуса в крови в лабораториях реализуется посредством иммунохимического анализа и/или ВЭЖХ-МС/МС. Результаты измерений этими методами демонстрируют наличие определенного смещения, которое может иметь существенное значение для принятия клинического решения. Ранее в работах эта проблема поднималась, но полноценных исследований по этому вопросу не проводилось.

Учитывая выше сказанное, крайне актуальной для лекарственной токсикологии является проблема выбора оптимальной лабораторной технологии для проведения терапевтического лекарственного мониторинга эверолимуса, и особенно у пациентов после пересадки сердца.

В диссертационной работе Безвуляк Екатерины Игоревны впервые было проведено сравнение лабораторной и клинической информативности двух лабораторных технологий, используемых в современных лабораториях терапевтического лекарственного мониторинга, а именно иммунохимического анализа и хромато-масс-спектрометрии, впервые на необходимом и достаточном количестве образцов была выполнена оценка аналитического смещения между методами, а также впервые показано влияние этого смещения на клинические исходы. Результаты представленной научной работы продемонстрировали, что метод ВЭЖХ-МС/МС может считаться «золотым стандартом» для проведения терапевтического лекарственного мониторинга иммуносупрессивной терапии, и создают предпосылки для изучения этого вопроса в поле других лекарственных средств и других групп пациентов.

Особую научную практическую ценность представляют результаты, относящиеся к сравнительной оценке клинических исходов иммуносупрессивной терапии эвероимусом у пациентов после трансплантации сердца, которым проводился лекарственный мониторинг иммунохимическим методом и ВЭЖХ-МС-МС в течение 4 лет наблюдения.

Принципиальные замечания по сути и представлению результатов исследования в автореферате отсутствуют.

По итогам ознакомления с авторефератом можно заключить, что диссертационное исследование Безвуляк Е.И. «Клинико-лабораторная оценка методов терапевтического лекарственного мониторинга иммуносупрессивной терапии у пациентов после

трансплантации сердца» является завершенной научно-квалификационной работой, которая имеет существенное значение для понимания фундаментальных основ клинической лабораторной диагностики, клинической фармакологии, лекарственной токсикологии, а также важное клиническое значение в практике долгосрочного наблюдения пациентов после трансплантации сердца.

Автореферат и диссертационная работа соответствуют требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (постановление Правительства РФ от 24.09.2013г. №842 с последующими редакциями), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор – Безвуляк Екатерина Игоревна – заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Врио директора

Федерального государственного бюджетного учреждения

«Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова

Федерального медико-биологического агентства»,

доктор медицинских наук

Рейнюк Владимир Леонидович

«24» мая 2024 года



Адрес: 129019, ул. Бехтерева, д.1, Санкт-Петербург, Россия

Телефон: +7 (812) 365-06-80

e-mail: [inst\\_toksikol@fmbamail.ru](mailto:inst_toksikol@fmbamail.ru)