

## Отзыв

на автореферат диссертационной работы Ромодановского Дмитрия Павловича «Разработка требований для оценки фармакокинетики синтетических препаратов в рамках концепции терапевтической эквивалентности особых категорий лекарственных препаратов», представленный на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 - «Фармакология, клиническая фармакология» (медицинские науки).

В последние годы в Российской Федерации для целей импортозамещения приняты стратегические государственные программы развития фармацевтической промышленности, лекарственного обеспечения населения и развития конкуренции в здравоохранении. Одной из задач указанных программ является совершенствование национальных подходов к регулированию в сфере обращения лекарственных средств.

Расширение рынка за счет воспроизведенных препаратов диктует повышенные требования к доказательству их эффективности и безопасности с целью «замены» более дорогого оригинального препарата на более дешевый. При этом улучшение качества лекарственной терапии является одной из основных задач клинической фармакологии в Российской Федерации. Особенно это целесообразно в отношении воспроизведенных препаратов, для которых необходимы индивидуальные критерии оценки подтверждения биоэквивалентности, таких как препараты с высокой вариабельностью фармакокинетических параметров, препараты с узким терапевтическим диапазоном и препараты аналоги эндогенных соединений.

Поэтому важность разработки современных национальных требований к оценке фармакокинетики воспроизведенных препаратов для подтверждения их терапевтической эквивалентности в сравнении с оригинальными лекарственными препаратами и последующей оценке их взаимозаменяемости не вызывает сомнений.

Спрогнозировать результаты исследования биоэквивалентности с достаточной степенью точности не представляется возможным, поэтому, решением данной проблемы в фармакологии может стать разработка моделей прогнозирования исходов исследований. Прогрессивной разработкой в этой области является разработка риск-ориентированной стратегии планирования фармакокинетических исследований на основе методики Е.В. Гублера.

В диссертации Д.П. Ромодановского представлено исследование фармакокинетики 290 воспроизведенных препаратов, по результатам оценки официальных отчетов исследований биоэквивалентности. Были проанализированы следующие лекарственные средства: аторвастатина, симвастатина, розувастатина, ловастатина, каптоприла, лизиноприла, периндоприла, рамиприла, фозиноприла, эналаприла, валсартана, ирбесартана, кандесартана, лозартана, олмесартана, телмисартана, вальпроевой кислоты, варфарина, карбамазепина, левотироксина, такролимуса, циклоспорина, эверолимуса, колекальциферола, левокарнитина, мелатонина, урсодезоксихолиевой кислоты, фолиевой кислоты. На основе анализа разработаны «препарат-специфические» руководства к исследованиям их биоэквивалентности, а также предложены перечни препаратов с высокой вариабельностью фармакокинетики, узким терапевтическим диапазоном и препаратов аналогов эндогенных соединений.

Таким образом, был проведен расчет 31940 наборов фармакокинетических данных (для параметров  $C_{max}$  и AUC для каждого препарата и каждого субъекта исследования). Дополнительно рассчитывали их усредненные значения, параметры  $t_{max}$ , и значения внутрииндивидуальной вариабельности ( $CV_{intra}$ ), взвешенные средние  $CV_{intra}$  ( $CV_{intra}$  pooled) и 90% доверительные интервалы для отношений геометрических средних параметров  $C_{max}$  и для параметра AUC.

В работе также проведен анализ по выявлению гендерных различий в фармакокинетике между воспроизведенными и оригинальными препаратами. Показана целесообразность выполнения данной оценки.

В рамках исследования была разработана программа для прогнозирования результатов исследований биоэквивалентности, которая применяется в рамках риск-ориентированной стратегии планирования фармакокинетических исследований воспроизведенных препаратов.

Предоставленные в автореферате рисунки и таблицы наглядно демонстрируют основные результаты проведенного исследования. Автореферат полностью соответствует материалам диссертации.

Апробация диссертации была проведена 28 мая 2020 г.

По теме диссертации опубликовано 36 печатных работ, в т.ч. 14 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 6 - в журналах, индексируемых Web of Science и Scopus.

По результатам оценки автореферата, можно сделать заключение о том, что диссертационная работа Д.П. Ромодановского «Разработка требований для оценки фармакокинетики синтетических препаратов в рамках концепции терапевтической эквивалентности особых категорий лекарственных препаратов», которая представлена к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06-«Фармакология, клиническая фармакология» (медицинские науки), является завершённой самостоятельной научно-квалификационной работой.

В соответствии с вышесказанным, диссертационная работа Ромодановского Дмитрия Павловича на тему: «Разработка требований для оценки фармакокинетики синтетических препаратов в рамках концепции терапевтической эквивалентности особых категорий лекарственных препаратов», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 - «Фармакология, клиническая фармакология» (медицинские науки) содержит новое решение актуальной проблемы - разработки национальных требований к оценке фармакокинетики особых категорий лекарственных препаратов, что имеет важное значение для фармакологии, клинической фармакологии. Диссертационная работа полностью соответствует всем критериям, в том числе требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. №842 (в редакции от 01.10.2018 г., с изм. от 26.05.2020 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Дмитрий Павлович Ромодановский заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук.

Заведующая кафедрой клинической фармакологии  
и пропедевтики внутренних болезней  
ФГАОУ ВПО «Первый Московский  
государственный медицинский университет им.  
И.М. Сеченова» МЗ РФ, доктор медицинских наук  
профессор

Евгения Валерьевна Ших

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2  
Тел.: +7 (499) 248 -75-44  
e-mail: kafedra\_kf\_pvb\_perviimed@mail.ru

