

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Шаталовой Натальи Андреевны «Факторы риска кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в сочетании с хронической болезнью почек, получающих ривароксабан», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.3.6. - Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), 3.1.18. – Внутренние болезни

В настоящее время продолжают поиски новых факторов риска кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий с целью повышения безопасности терапии прямыми оральными антикоагулянтами и разработки шкал оценки риска кровотечений, обладающих большей прогностической значимостью. Однако, несмотря на все имеющиеся шкалы, их прогностическая ценность в отношении развития геморрагических осложнений в различных подгруппах пациентов с фибрилляцией предсердий, особенно в подгруппах пациентов с высоким риском кровотечений, к которым, в том числе, относятся и пациенты с хронической болезнью почек со сниженной скоростью клубочковой фильтрации, остается ограниченной, что диктует необходимость поиска новых маркеров. На сегодняшний день в данном вопросе особое внимание уделяется возможностям персонализированной медицины, в частности активно изучается влияние носительства различных полиморфных вариантов генов, кодирующих систему цитохромов печени P-450, участвующих в метаболизме прямых оральных антикоагулянтов, в частности, на эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии. С этой точки зрения диссертационная работа Шаталовой Натальи Андреевны, посвященная комплексному анализу факторов, ассоциированных с наличием кровотечений на фоне применения ривароксабана, у пациентов с фибрилляцией предсердий со скоростью клубочковой фильтрации 59-19 мл/мин/1,73 м² на фоне сопутствующей хронической болезни почек, является несомненно актуальной и своевременной.

Анализ представленного на рецензию автореферата позволяет говорить о высокой научной новизне обсуждаемой диссертационной работы. Н.А. Шаталовой, в частности, детально изучены нерациональные подходы к фармакотерапии у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий со скоростью клубочковой фильтрации 59-19 мл/мин/1,73 м² на фоне сопутствующей хронической болезни почек, проанализирована частота и типы кровотечений,

возникших на фоне приема ривароксабана, проанализирована антикоагулянтная терапия на предмет соответствия назначенной дозы препарата его инструкции по медицинскому применению. Исследована структура назначения препаратов с антихолинергической активностью, а также подробно изучены особенности коморбидной патологии. Обнаружено наличие полипрагмазии в листах назначений у более чем 90% пациентов. Все указанные аспекты являются дополнительными факторами риска геморрагических осложнений в условиях антитромботической терапии и нередко «уходят» из поля практикующего специалиста.

Отдельного внимания заслуживает впервые реализованный комплексный подход к изучению возможных факторов риска кровотечений в данной когорте пациентов с учетом исследования новых маркеров поражения нефрона на различных его уровнях и в особенности фармакогенетическая часть работы, в которой выполнено тестирование по полиморфным вариантам генов *ABCB1*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2J2*, а также изучена метаболическая активность *CYP3A* с учетом наличия кровотечений и остаточной равновесной концентрации ривароксабана в крови. Установлено, что метаболическая активность *CYP3A* у обследованных пациентов с наличием кровотечений, ассоциированных с применением ривароксабана, была статистически значимо выше по сравнению с таковой у пациентов без кровотечений и, вероятно, объясняется феноменом феноконверсии. Автором не обнаружено взаимосвязи между наличием кровотечений и уровнем остаточной равновесной концентрации ривароксабана в плазме крови, в том числе скорректированной по дозе, а также с носительством различных генотипов по изученным полиморфным вариантам генов.

Очевидна и практическая значимость данного диссертационного исследования. Полученные результаты доказывают необходимость проверки рациональности лекарственных назначений в целом у пожилых пациентов, а также корректности дозы антикоагулянта и учета наличия препаратов с антихолинергической активностью. На основании результатов проведенного исследования выделен комплекс клинико-лабораторных маркеров, включая более высокую метаболическую активность *CYP3A* у пациентов с феноменом феноконверсии, ассоциированных с развитием кровотечений при применении ривароксабана, что имеет важное значение для разработки дифференцированного алгоритма ведения пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической

болезнью почек и контроля безопасности терапии. Таким образом, данная диссертационная работа имеет высокую актуальность как с теоретической, так и с практической точек зрения.

В представленном на рецензию автореферате диссертационного исследования Шаталовой Н.А. кратко отражены основополагающие положения диссертационной работы, описаны ее конкретная практическая значимость и формы внедрения в работу здравоохранения. Сам автореферат написан хорошим литературным языком, проиллюстрирован достаточным объёмом табличного материала, облегчающим восприятие диссертационного исследования, и полностью соответствует требованиям ВАК. Диссертантом. четко сформулированы цель и задачи исследования, подробно описаны материал и использованные методики, грамотно и логично изложены полученные результаты. Высокий уровень статистической обработки и достаточный объём собранных данных вызывает доверие к полученным результатам. Выводы и практические рекомендации понятны и логически обоснованы. Принципиальных замечаний к автореферату и диссертационной работе нет.

По теме диссертации опубликовано достаточное количество научных трудов, отражающих её суть, а результаты неоднократно доложены на конференциях и конгрессах, в том числе международного уровня.

Таким образом, диссертационная работа Шаталовой Натальи Андреевны «Факторы риска кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в сочетании с хронической болезнью почек, получающих ривароксабан», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.3.6. - Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), 3.1.18. – Внутренние болезни, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, имеющей существенное значение для современной медицины. Изложенный в работе комплексный подход, с использованием клинических, лабораторных (в том числе фармакогенетических и фармакокинетических параметров), инструментальных методов может позволить в дальнейшем разработать персонализированную схему назначения ривароксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (59-19 мл/мин/1,73 м²)

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертация Шаталовой Н.А. полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №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.), а ее автор – Шаталова Наталья Андреевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.3.6. - Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), 3.1.18. - Внутренние болезни.

доктор медицинских наук (3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)), профессор,
заведующий кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики
внутренних болезней, директор Института профессионального образования
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»
Минздрава России
(Сеченовский Университет)

Ших Евгения Валерьевна

«20» 09 2024 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Ших Е.В. заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО
«Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
(Сеченовский Университет),
доктор медицинских наук,
профессор



Воскресенская Ольга Николаевна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
Адрес: 119991, Москва, ГСП-1, ул. Трубецкая, д.8, стр.2. Web-сайт: <https://www.sechenov.ru>
Телефон: +7 (495) 609-14-00 E-mail: rectorat@staff.sechenov.ru