

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.3.054.05

на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по диссертационной работе 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 (медицинские науки)

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 23 октября 2024г., № 9

О присуждении Шаталовой Наталье Андреевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация на тему: «Факторы риска кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в сочетании с хронической болезнью почек, получающих ривароксабан» по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки); 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки) принята к защите 16 августа 2024 г., протокол № 7-Б 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 Шаталова Наталья Андреевна, 1994 года рождения, в 2017 году окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное

учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «лечебное дело». С 2017 по 2019 гг. работала врачом-терапевтом в ГБУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника №121 Департамента здравоохранения города Москвы». С 2018 г. по 2020 г. обучалась в клинической ординатуре по специальности «Терапия» в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. С 2020 г. по 2021 г. работала врачом-терапевтом 3 инфекционного отделения в Клиническом центре восстановительной медицины и реабилитации ГБУЗ МО Одинцовская областная больница. С 03 сентября 2021 г. по настоящее время работает на кафедре терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси в должности ассистента кафедры. С марта 2022 года по настоящее время работает врачом-терапевтом в Клинике Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Клиника имени профессора Ю.Н. Касаткина ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России).

Диссертация выполнена на кафедре терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Научные руководители:

- Мирзаев Карин Бадавиевич - доктор медицинских наук (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)), доцент, проректор по научной работе и инновациям, профессор кафедры

клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

- Кочетков Алексей Иванович, кандидат медицинских наук (3.1.20. Кардиология), доцент, доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

- Прокофьев Алексей Борисович, доктор медицинских наук, профессор, начальник научного отдела клинической фармакологии Института исследований и разработок ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России;

- Орлова Яна Артуровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом возраст-ассоциированных заболеваний обособленного подразделения Медицинский научно-образовательный институт, университетская клиника ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова» (МНОИ МГУ), ученый секретарь МНОИ МГУ

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» в своем положительном заключении, составленном д.м.н., профессором, Зыряновым С.К., заведующим кафедрой общей и клинической фармакологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», и д.м.н., доцентом, Толкачевой В.В., профессором кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени В.С. Моисеева ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» и утвержденным д.м.н.,

профессором, член-корреспондентом РАН Костиным А.А., проректором по научной работе, указала, что диссертация Шаталовой Н.А. является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по определению комплекса новых факторов риска кровотечений при приеме ривароксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий с хронической болезнью почек со сниженной скоростью клубочковой фильтрации, имеющей существенное значение для медицины.

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, отражающих основные результаты диссертации - 7 статей, в т.ч. в изданиях из Перечня ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации – 7 статей, в журналах, включенных в международную базу данных SCOPUS, – 1 статья. Все работы посвящены определению комплекса новых факторов риска кровотечений при приеме ривароксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий с хронической болезнью почек.

Список работ, опубликованных автором по теме диссертации:

1. **Шаталова, Н.А.** Антихолинергическая нагрузка у пациентов с фибрилляцией предсердий / **Н.А. Шаталова**, С.В. Батюкина, М.С. Черняева, А.И. Кочетков, Е.Ю. Эбзеева, О.Д. Остроумова // Эффективная фармакотерапия. - 2022. - Т.18, №40. - С.16-21.
2. **Шаталова, Н.А.** Анализ лекарственных назначений пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек на соответствие критериям STOPP/START / **Н.А. Шаталова**, С.В. Батюкина, М.С. Черняева, А.И. Кочетков, Е.Ю. Эбзеева, О.Д. Остроумова // Медицинский алфавит. - 2022. - №25. - С.12-18.
3. **Шаталова, Н.А.** Состояние когнитивных функций у полиморбидных пациентов с артериальной гипертензией, фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек / **Н.А. Шаталова**, К.К. Дзамихов, А.И. Кочетков, С.В. Батюкина, Е.Ю. Эбзеева, Е.Ю. Остроумова // Медицинский алфавит. - 2023. - №33. - С.50-56.

4. **Шаталова, Н.А.** Уровень маркеров почечного повреждения и их связь с риском кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек, получающих ривароксабан / **Н.А. Шаталова**, А.И. Кочетков, Т.Н. Короткова, И.В. Ворожко, Е.В. Клычникова, Е.Ю. Эбзеева, М.С. Черняева, М.А. Годков, А.В. Стародубова, О.Д. Остроумова, Д.А. Сычев // Лечебное дело. - 2023. - №3. - С.63-70.
5. **Шаталова, Н.А.** Взаимосвязь уровня маркеров почечного повреждения с наличием кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек, получающих ривароксабан / **Н.А. Шаталова**, О.Д. Остроумова, Т.Н. Короткова, И.В. Ворожко, Е.В. Клычникова, Е.Ю. Эбзеева, М.А. Годков, А.В. Стародубова, К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычев // Качественная клиническая практика. - 2024. - №1. - С.45-55.
6. **Шаталова, Н.А.** К вопросу о возможной связи между наличием полиморфных вариантов генов цитохромов CYP3A4/5, их метаболической активностью с фармакокинетикой ривароксабана и развитием кровотечений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек / **Н.А. Шаталова**, К.Б. Мирзаев, Ш.П. Абдуллаев, Ж.А. Созаева, П.О. Бочков, А.В. Асоскова, Н.П. Денисенко, А.И. Кочетков, Е.Ю. Эбзеева, М.С. Черняева, В.Р. Шастина, О.Д. Остроумова, Д.А. Сычев // Фарматека. - 2024. - Т.31, №1. - С. 41-50.
7. **Шаталова, Н.А.** Фармакогенетика и фармакокинетика ривароксабана у больных мерцательной аритмией и хронической болезнью почек / **Н.А. Шаталова**, Д.А. Сычев, К.Б. Мирзаев, А.И. Кочетков, Е.Ю. Эбзеева, В.Б. Дашабылова, П.О. Бочков, С.Н. Тучкова, С.В. Глаголев // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2023. - Т.19, №5. - С.470-478.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Отзыв от доктора медицинских наук, профессора Верткина Аркадия Львовича, заведующего кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России.

Отзыв положительный, замечаний не содержит;

2. Отзыв от доктора медицинских наук, профессора Ших Евгении Валерьевны, заведующего кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, директора Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Отзыв положительный, замечаний не содержит;

3. Отзыв от доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН Моисеева Сергея Викторовича, заведующего кафедрой внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

Отзыв положительный, замечаний не содержит;

4. Отзыв от доктора медицинских наук, профессора Боевой Ольги Игоревны, профессора кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента.

Отзыв положительный, замечаний не содержит;

5. Отзыв от доктора медицинских наук, профессора Каревой Елены Николаевны, профессора кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева МБФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Отзыв положительный, замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что официальные оппоненты являются компетентными учеными в соответствующей отрасли медицинской науки и имеют публикации в сфере клинической фармакологии и терапии, 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:

– **определен** комплекс факторов, ассоциированных с наличием кровотечений на фоне применения ривароксабана, у пациентов с фибрилляцией предсердий

в сочетании с хронической болезнью почек со сниженной скоростью клубочковой фильтрации;

– **подтверждена** важность оценки наличия в листе назначений прямого орального антикоагулянта у пациентов с фибрилляцией предсердий пожилого возраста и анализа соответствия его применяемой дозы той, что рекомендована инструкцией по медицинскому применению препарата;

- **доказана** необходимость комплексного анализа фармакотерапии с учетом антихолинергической активности лекарственных средств по шкале антихолинергической нагрузки;

– **доказана** взаимосвязь различных клинических и лабораторных маркеров (наличия ожирения, лучшего уровня когнитивного функционирования согласно его оценке по краткой шкале психического статуса и тесту построения маршрута, более высокого уровня KIM-1, NGAL в моче, более высокого уровня нефрина в моче в условиях нормоальбинурии; более высокой метаболической активности CYP3A у пациентов с феноменом феноконверсии), с развитием кровотечений при применении ривароксабана;

– **предложено** определение NGAL и KIM-1 в моче как предикторов геморрагических событий у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (59-19 мл/мин/1,73 м²), получающих ривароксабан;

- **предложено** учитывать экскрецию нефрина с мочой в качестве дополнительного маркера развития геморрагических осложнений при терапии ривароксабаном у пациентов с фибрилляцией предсердий с хронической болезнью почек со сниженной скоростью клубочковой фильтрацией (59-19 мл/мин/1,73 м²), в условиях нормоальбинурии,;

– **доказано** отсутствие необходимости проведения генотипирования (по полиморфным вариантам генов *ABCB1*, *CYP3A5*, *CYP3A4*, *CYP2J2*) и фармакокинетического исследования для прогнозирования рисков геморрагических событий у пациентов хронической болезнью почек со сниженной скоростью клубочковой фильтрацией (59-19 мл/мин/1,73 м²).

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **установлена** необходимость продолжения изучения фармакогенетических аспектов для разработки персонализированного подхода к назначению антикоагулянтной терапии с целью снижения риска кровотечений у пациентов в возрасте 65 лет и старше с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек;
- **установлены** особенности структуры коморбидной патологии у пациентов старше 65 лет с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек;
- **установлена** частота встречаемости назначения неоптимальной дозы оральных антикоагулянтов, несоответствующей инструкции по медицинскому применению препарата, а также частота встречаемости неоптимальной медикаментозной терапии, характеризующейся бременем антихолинергической нагрузки;
- **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, фенотипирования изоферментной группы СУР3А;
- **доказана взаимосвязь** кровотечений с наличием ожирения, стабильной стенокардии напряжения, лучшим уровнем когнитивного функционирования согласно тестированию по краткой шкале оценки психического статуса и тесту построения маршрута;
- **изучена взаимосвязь** маркеров канальцевого повреждения (KIM-1, NGAL) с риском кровотечений, в условиях нормоальбинурии - маркера подоцитарного повреждения (нефрина), и предложено определение уровней KIM-1, NGAL в моче (а в группе пациентов с нормоальбинурией дополнительно исследование уровня нефрина) в качестве прогностических маркеров геморрагических событий у пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек со сниженной скоростью клубочковой фильтрацией (59-19 мл/мин/1,73 м²);

- **установлена** связь высокого уровня метаболической активности CYP3A с риском кровотечений на фоне применения ривароксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (59-19 мл/мин/1,73 м²);
- **изложены** доказательства взаимосвязи генотипа *TT* полиморфного варианта rs1045642 гена *ABCB1*, и аллеля *T* полиморфного варианта rs2032582 гена *ABCB1* с остаточной равновесной концентрацией ривароксабана.

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

- **разработаны и внедрены в практику алгоритмы** выявления факторов риска развития геморрагических осложнений при приеме ривароксабана у пациентов фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек со сниженной скоростью клубочковой фильтрацией (59-19 мл/мин/1,73 м²);
- **определена** необходимость мониторингирования антикоагулянтной терапии и контроля соответствия применяемой дозы прямого орального антикоагулянта той, что рекомендована инструкцией по применению препарата в конкретной клинической ситуации;
- **представлены предложения** по дальнейшему поиску и уточнению перечня факторов риска кровотечений при назначении ривароксабана, направленные на изучение почечных маркеров при разных стадиях хронической болезни почек, учет метаболической активности системы цитохромов у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек со сниженной скоростью клубочковой фильтрацией (59-19 мл/мин/1,73 м²).

Положения данного исследования нашли практическое применение в учебном процессе кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси и кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Основные положения данного исследования внедрены в деятельность ГБУЗ «Госпиталь ветеранов войн № 2 ДЗМ», ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина».

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

- **использован** достаточный объем первичных данных, основанных на результатах анализа 339 историй болезни пациентов на первом этапе и обследования 133 пациентов на втором этапе исследования, с применением современных методов клинического, лабораторного и инструментального исследования с обработкой полученных данных адекватными методами статистики;
- **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** определения факторов риска развития геморрагических осложнений при приеме ривароксабана у пациентов фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек со сниженной скоростью клубочковой фильтрацией с использованием фармакогенетического подхода, базируется на результатах изучения международного и отечественного опыта по данному вопросу и собственных исследованиях, проведенных на базе государственных медицинских организаций.

Личный вклад соискателя состоит в выполнении данной работы на всех этапах. Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования, в формировании дизайна исследования, определении методологического подхода к решению поставленных задач и необходимых для этого инструментов (методов исследования). Автором самостоятельно проводился анализ научной литературы по тематике диссертации, лично проводился клинический осмотр пациентов и в дальнейшем отбор их данных в исследование, самостоятельно выполнялся сбор и подготовка биоматериала для дальнейших лабораторных исследований. Автор принимал участие в проведении лабораторных и

инструментальных исследований, лично выполнял анализ когнитивного статуса пациентов, включенных в исследование, а также суточное мониторирование артериального давления. На основании полученных результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований автором самостоятельно была разработана и сформирована база данных, лично были проведены статистическая обработка результатов, анализ и обобщение полученных результатов, сформулированы основные научные положения диссертации, выводы и практические рекомендации. Автором подготовлены и опубликованы основные результаты работы в научных публикациях, лично доложены результаты исследования на научно-практических конференциях. Автор лично подготовил текст диссертации. По теме диссертации опубликовано 7 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, из них 1 в научном издании, входящем в базу данных SCOPUS.

В диссертации решена актуальная научная задача по определению комплекса новых факторов риска кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек, получающих ривароксабан. Диссертация соответствует критерию внутреннего единства, что обусловлено концептуальностью и отсутствием методологических противоречий. В ходе проведенного исследования выполнены все поставленные задачи, сформулированы обоснованные выводы и практические рекомендации.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация Шаталовой Натальи Андреевны «Факторы риска кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в сочетании с хронической болезнью почек, получающих ривароксабан» 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. от 25.01.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ему степени кандидата медицинских наук по

специальностям: 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).

На заседании 23 октября 2024 г. диссертационный совет принял решение присудить Шаталовой Наталье Андреевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них докторов наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) – 5, по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки) – 3, участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени - 19, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель заседания диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН

Сычев Дмитрий Алексеевич

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Меньшикова Лариса Ивановна

«23» октября 2024 г.

