

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента**

**доктора медицинских наук, профессора, начальника научного отдела  
клинической фармакологии Института исследований и разработок ФГБУ  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Минздрава России Прокофьева Алексея Борисовича на диссертацию  
Шаталовой Натальи Андреевны «Факторы риска кровотечений  
у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в  
сочетании с хронической болезнью почек, получающих ривароксабан»,  
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских  
наук по специальностям: 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология  
(медицинские науки), 3.1.18. Внутренние болезни**

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

**Актуальность** темы диссертационной работы продиктована тем, что феномен полиморбидности, в том числе в варианте сочетания фибрилляции предсердий с хронической болезнью почек, представляет собой частое явление в клинической практике, распространенность которого существенно увеличивается у пожилых пациентов. Данная категория пациентов находится в зоне особого риска развития геморрагических осложнений как в силу негативного влияния собственно сочетания фибрилляции предсердий и хронической болезни почек, так и силу возраст-зависимых нарушений метаболизма препаратов, равно как и в виду полипрагмазии, затрудняющей дифференцированный выбор рациональной стратегии пациентоориентированной терапии. Указанные аспекты способны повышать риск нежелательных реакций, включая геморрагические события, ассоциированные с антикоагулянтной терапией, что в высшей степени актуализирует вопрос поиска маркеров рисков развития кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек в особенности с учетом современных возможностей фармакогенетики персонализированной медицины.

## **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В диссертации четко поставлена цель и сформулированы задачи исследования, направленные на поиск комплекса новых факторов риска кровотечений, ассоциированных с наличием кровотечений на фоне применения ривароксабана, у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек со сниженной скоростью клубочковой фильтрации.

Научные положения, выводы и рекомендации, изложенные в диссертационной работе, имеют высокую степень обоснованности и достоверности, что обусловлено достаточным количеством пациентов, включенных в исследование (1 этап - 339 историй болезни, 2 этап исследования - 133 пациента), а их описание логично и последовательно.

Достаточный объем выборки и всесторонний анализ позволил сделать аргументированные и обоснованные выводы, составить практические рекомендации диссертационной работы. Автором корректно обоснованы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Представленные таблицы и рисунки логично дополняют текст диссертационного исследования.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным целям и задачам исследования, базируются на полученных результатах и логически обоснованных взаимосвязях.

Основные положения, материалы и фрагменты диссертации были представлены и обсуждены на конференциях, в том числе всероссийских с международным участием: конференция молодых ученых «Трансляционная медицина: возможное и реальное» 01.06.2022 г. (г. Москва, РФ); 11-я Всероссийская конференция с международным участием «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» 21.10.2022 г. (г. Самара, РФ); Форум антитромботической терапии (Fact-bridge 2023) 07.09.2023 г. (г. Москва, РФ); Второй Всероссийский междисциплинарный конгресс с международным участием по непрерывному профессиональному образованию

работников здравоохранения «ЗОНТ: здоровье, образование, наука, технологии» 15.12.2023 г. (г. Москва, РФ); XII Межвузовская конференция молодых врачей-исследователей «Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний», посвященная памяти профессора И.И. Чукаевой 22.02.2023 г. (г. Москва, РФ), 22nd European Congress of Internal Medicine 09.03.2024 г. (г. Стамбул, Турция); II Российский конгресс с международным участием «Безопасность фармакотерапии 360: Nolinocere!» (г. Москва, 21.05.2024).

### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Необходимая степень достоверности результатов достигнута благодаря включению в исследование достаточного числа пациентов, а также применению современных клинических, лабораторных и инструментальных методов, адекватных поставленным цели и задачам: включая оценку полиморбидности с помощью индекса коморбидности Чарлсон; анализ когнитивного и психического статуса с помощью специализированных шкал; анализ назначенной медикаментозной терапии с помощью STOPP/START критериев и шкалы антихолинергической нагрузки; определение уровня экскреции с мочой маркеров подоцитарного и канальцевого повреждения; генотипирование по полиморфным маркерам генов *ABCB1*, *CYP3A5*, *CYP3A4*, *CYP2J2* с применением метода полимеразной цепной реакции с аллельспецифической гибридизацией, фенотипирование изоферментной группы *CYP3A* и определение остаточной концентрации ривароксабана в крови. Все методы исследования современны и адекватны для достижения цели и задач диссертационного исследования. Степень достоверности полученных результатов также подтверждается использованием современной методики обработки информации, с использованием программы IBM SPSS Statistics Base 22.0. Обработка полученных данных проводилась с применением обоснованных и адекватных поставленным цели и задачам статистических методов.

Высокая степень научной новизны подтверждается тем, что впервые выполнен анализ уровня экскреции маркеров подоцитарного повреждения (нефрин) и маркеров тубулоинтерстициального повреждения почечной ткани (NGAL, KIM-1, L-FABP) в контексте потенциального биомаркера риска развития кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек со скоростью клубочковой фильтрации 19-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> на фоне ривароксабана. Автором представлены новые данные о взаимосвязи высокого уровня NGAL и KIM-1 в моче с возникновением кровотечений у указанной категории пациентов, а в случае нормоальбинурии – ассоциированность с наличием кровотечений более высоких уровней нефрина, NGAL и KIM-1.

В рамках оценки структуры сопутствующих заболеваний автором обнаружена взаимосвязь кровотечений, возникших при приеме ривароксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий со сниженной скоростью клубочковой фильтрации, с наличием ожирения и стабильной стенокардии.

Автором впервые проведено одномоментное фармакогенетическое тестирование по полиморфным вариантам генов *ABCB1*, *CYP3A5*, *CYP3A4* и сравнительная оценка активности изоферментной группы CYP3A во взаимосвязи с риском кровотечений и концентрацией ривароксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек со сниженной скоростью клубочковой фильтрации.

Автором продемонстрировано, что остаточная равновесная концентрация ривароксабана в крови и остаточная равновесная концентрация препарата, скорректированная по его дозе, у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек со сниженной скоростью клубочковой фильтрации статистически значимо выше у гомозиготных носителей аллеля Т по полиморфному варианту rs1045642 гена *ABCB1*, чем у носителей аллеля С, а также у носителей аллеля Т по полиморфному варианту rs2032582 гена *ABCB1*, чем у гомозигот по аллелю G.

Установлено, что у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий с хронической болезнью почек со сниженной скоростью

клубочковой фильтрации 19-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с наличием кровотечений, ассоциированных с применением ривароксабана, метаболическая активность СУРЗА была статистически значимо выше по сравнению с таковой у пациентов без кровотечений, что по мнению автора связано с феноменом феноконверсии.

### **Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати**

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ в печатных изданиях, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК, из них 1 в научном издании, входящем в базу данных SCOPUS.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация выполнена по общепринятому плану в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии (ВАК), написана корректно, хорошо иллюстрирована. Диссертационная работа изложена на 270 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, методов исследования и характеристики обследованных пациентов, результатов исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка литературы, включающего 370 наименования (48 русскоязычных, 322 англоязычных) и приложения. Текст проиллюстрирован 93 таблицами и 5 рисунками.

Актуальность проводимого исследования доступно показана во введении, на ее основании четко сформулирована цель. Задачи исследования соответствуют цели и направлены на ее реализацию.

В первой главе подробно представлен разбор зарубежной и отечественной литературы, посвященной изучаемой проблеме, изложение текста последовательное, логичное. В полной мере освещены современные подходы к фармакотерапии пациентов фибрилляцией предсердий, находящихся на антикоагулянтной терапии, в том числе в сочетании с хронической болезнью почек, и подробно описаны основные достижения современной медицины в области изучения маркеров кровотечений. Автор раскрывает состояние

вопросов, касающихся влияния полиморбидности, артериальной гипертензии, когнитивного статуса на риски кровотечений, описывает маркеры-кандидаты почечного поражения с позиции их возможной предиктивной ценности в отношении геморрагических осложнений, особенности метаболизма, фармакогенетики и фармакокинетики ривароксабана. полностью раскрывают актуальность настоящего исследования, включающего полноценную информацию о используемых в работе методов исследования

Вторая глава подробно и четко описывает материалы и методы исследования, понятно проиллюстрирован дизайн исследования, показана исчерпывающая характеристика обследованных лиц. Группы обследуемых пациентов, сформированные на втором этапе исследования, были вполне сопоставимы по критериям включения. Все методы и дизайн исследования являются современными и отвечают поставленной цели и задачам исследования. Количество пациентов, представленных в исследовании, достаточно для статистической обработки материала.

В главах, посвященных собственным результатам исследования, подробно описана информация, полученная на первом и втором этапах исследования, логично иллюстрирована таблицами и рисунками, что улучшает восприятие текста и значений результатов. Необходимо отметить логичное, осмысленное и последовательное изложение результатов работы. Автором детально представлен анализ структуры сопутствующих заболеваний у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек, обзор назначенной медикаментозной терапии пациентов, находящихся на стационарном лечении в отделении терапевтического профиля. У пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек при приеме ривароксабана показана связь ожирения, высокого уровня NGAL, KIM-1, метаболической активности системы цитохромов P450, когнитивного функционирования с наличием кровотечений. Представлены результаты фармакогенетического тестирования, особенности фармакокинетики ривароксабана у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек 3 и 4 стадий.

В главе, посвященной обсуждению полученных результатов, проведен анализ и сопоставление полученных собственных результатов и данных других исследований, проводится их научная трактовка.

Выводы и практические рекомендации обоснованы, соответствуют поставленным задачам и свидетельствуют о достижении цели работы.

Диссертация написана хорошим литературным языком.

Принципиальных замечаний к выполненной работе нет.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат составлен по общепринятой форме, полностью отражает основные положения работы, соответствует содержанию, идеям и выводам, сформулированным в диссертации, оформлен в соответствии с требованиями «Положения о порядке присуждения ученой степени» ВАК Министерства науки и высшего образования.

### **Заключение**

Диссертационная работа Штаталовой Натальи Андреевны на тему «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, выполненная под руководством доктора медицинских наук, Мирзаева Карина Бадавиевича и кандидата медицинских наук, доцента Кочеткова Алексея Ивановича, является самостоятельной, завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная задача – выделен комплекс факторов, ассоциированных с наличием кровотечений на фоне применения ривароксабана, у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек со скоростью клубочковой фильтрации 19-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Штаталовой Натальи Андреевны соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней»,

утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. в действующей редакции(с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., №650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г., № 62 от 25.01.2024 г.), а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология(медицинские науки), 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).

**Официальный оппонент**

Доктор медицинских наук по специальности:

3.1.20. Кардиология (медицинские науки),

начальник научного отдела

клинической фармакологии

Института исследований и разработок

ФГБУ «Научный центр экспертизы

средств медицинского применения»

Минздрава России

А.Б. Прокофьев

Подпись доктора медицинских наук, профессора Прокофьева Алексея Борисовича заверяю:

**Ученый секретарь**

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

кандидат медицинских наук,

специальность (1.5.11. Микробиология)

старший научный сотрудник

В.И. Козлов\*



20.09.24г.

127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2. Федеральное государственное бюджетное учреждение "Научный центр экспертизы средств медицинского применения" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Тел: +7 (495) 625-43-48 (доб. 6375)

E-mail: prokofiev@expmed.ru

Веб-сайт: [http:// www.regmed.ru](http://www.regmed.ru)