

ОТЗЫВ

доктора медицинский наук, профессора Каревой Елены Николаевны
на автореферат диссертации Шаталовой Натальи Андреевны, представленной на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям
3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки),
3.1.18. Внутренние болезни, на тему «Факторы риска кровотечений у пациентов с
фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в сочетании с хронической
болезнью почек, получающих ривароксабан»

Выполненное Шаталовой Н.А. исследование посвящено важной и актуальной проблеме современной клинической фармакологии и внутренних болезней – поиску предикторов кровотечений на фоне терапии ривароксабаном у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек. Широкая распространенная фибрилляция предсердий среди населения, а также ее ежегодный неуклонный рост, делает вопрос совершенствования фармакотерапии пациентов с данной аритмией одним из самых актуальных в современной медицине. Важным компонентом при лечении пациентов с фибрилляцией предсердий является назначение антикоагулянтов с целью профилактики развития тромбоэмболических осложнений. Однако при приеме препаратов данной группы закономерно возрастает риск кровотечений, причем особенно остро значимость аспектов безопасности антикоагулянтной терапии встает в условиях сопутствующего поражения почек, которое среди прочего, ассоциируется с дополнительным и существенным повышением геморрагических рисков. Одним из наиболее перспективных направлений в отношении профилактики развития нежелательных реакций является фармакогенетика. Результаты ряда исследований демонстрируют влияние полиморфных вариантов различных генов на метаболизм прямых оральных антикоагулянтов, однако до настоящего времени данный вопрос остается малоизученным в особенности в условиях полиморбидности. В связи с вышеизложенным диссертационное исследование Шаталовой Н.А. имеет особую важность и несомненную актуальность.

Автор четко поставил цели, задачи, определил методики исследования, которое в дальнейшем было реализовано в несколько этапов с применением современных методов анализа данных. В ходе диссертационного исследования

проанализирована ассоциированность клинических, лабораторных, инструментальных параметров с наличием кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек. Изучена структура назначения антикоагулянтной терапии у пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек.

Научная новизна диссертации Шаталовой Н.А. определяется тем, что автором впервые выполнено фармакогенетическое 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 у пациентов с фибрилляцией предсердий, имеющих сниженную скорость клубочковой фильтрации на фоне хронической болезни почек. Впервые показано, что метаболическая активность *CYP3A* у пациентов с фибрилляцией предсердий и сопутствующей хронической болезнью почек с наличием кровотечений на фоне применения ривароксабана статистически значимо выше по сравнению с таковой у лиц без кровотечений. При этом не было выявлено взаимосвязи между наличием кровотечений и остаточной равновесной концентрацией ривароксабана в крови, в том числе, скорректированной по его дозе, а также с носительством различных генотипов по изученным полиморфным вариантам генов *ABCB1*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2J2*. Также автором был проведен анализ медикаментозной (в том числе антикоагулянтной) терапии. Была констатирована высокая распространенность случаев отсутствия назначения оральных антикоагулянтов, несмотря на наличие показаний к этому в соответствии с клиническими рекомендациями. У некоторых из этих пациентов также не была проведена необходимая титрация дозы антикоагулянта, несмотря на указания в инструкции по медицинскому применению препарата. Автором впервые был осуществлён детальный анализ маркеров подоцитарного (нефрин) и канальцевого (NGAL, L-FABP, KIM-1) повреждения. В результате этого анализа впервые была установлена связь между наличием кровотечений и уровнями маркеров раннего повреждения почек в утренней порции мочи, в частности NGAL и KIM-1, а также нефрина (у пациентов без патологической альбуминурии), что подтверждает необходимость изучения содержания данных маркеров в моче у пациентов с

фибрилляцией предсердий и сниженной скоростью клубочковой фильтрации (59-19 мл/мин/1,73 м²) при назначении ривароксабана.

Автореферат изложен грамотным литературным языком, хорошо структурирован и отражает все ключевые разделы диссертации, дополнен табличными данными. В автореферате подробно изложена актуальность рассматриваемой проблемы, цель и задачи исследования, раскрыты полученные результаты. Дизайн исследований грамотно спланирован и реализован. Выводы имеют убедительное обоснование и соответствуют цели и задачам, поставленным в исследовании. Практические рекомендации ясны и логически обоснованы. Замечаний к автореферату нет.

Работа выполнена на современном методическом уровне. Достоверность результатов исследования не вызывает сомнений и подтверждается достаточным объемом анализируемых выборок (339 историй болезни на первом этапе, и 133 пациента на втором этапе), применением современных комплексных методов обследования, а также проведенной статистической обработкой данных, соответствующих поставленным цели и задачам исследования. Результаты исследования представлены неоднократно на научных конференциях и конгрессах (в том числе международных). На основании проведенного диссертационного исследования опубликовано 7 научных работ в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки.

Автореферат даёт исчерпывающее представление о содержании 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, а само диссертационное исследование 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 3 и 4 стадий с целью минимизации риска кровотечений.

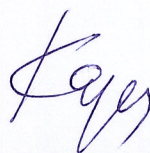
По своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Шаталовой Натальи Андреевны соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. в действующей редакции (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 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 достоин присуждения искомой 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, профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева медико-биологического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Минздрава России

Карева Елена Николаевна

«23» 09 2024 г.



Подпись доктора медицинских наук, профессора Каревой Е.Н. заверяю:

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
к.м.н., доцент



Ольга Михайловна Демина

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. Телефон: 8 (495) 434-03-29 Web-сайт: rsmu.ru E-mail: rsmu@rsmu.ru