

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

Фибрилляция предсердий является одной из самых распространенных наджелудочковых аритмий, особенно среди лиц пожилого и старческого возраста. С целью профилактики ишемических инсультов и тромбоэмболических осложнений пациентам с фибрилляцией предсердий назначается антикоагулянтная терапия. Однако применение антикоагулянтов, в том числе прямых, ассоциировано с увеличением риска развития геморрагических осложнений, что особенно касается пациентов с хронической болезнью почек: согласно исследованиям, последняя повышает риск кровотечений как у пациентов с терминальной своей стадией, так и у больных, кому не требуется заместительная почечная терапия. Принимая это во внимание, на сегодняшний день продолжаются поиски новых факторов риска кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий, в том числе в сочетании с патологией почек, с целью повышения безопасности терапии прямыми оральными антикоагулянтами и разработки шкал оценки риска кровотечений, обладающих большей прогностической значимостью, чем имеющиеся. Здесь важно отметить, что существуют данные о влиянии микроальбуминурии на риск развития кровотечений, а также появляются сведения о возможной взаимосвязи с геморрагическими осложнениями уровня маркеров подоцитарного (нефрин, подоцин, полокальсин) и тубулоинтерстициального (NGAL, KIM-1, L-FABP) повреждения, которые реагируют на поражение почек раньше, чем скорость клубочковой фильтрации, клиренс креатинина и собственно уровень креатинина. В дополнение к этому в отношении ривароксабана имеются работы, демонстрирующие влияние различных генов (*ABCB1*, *ABCG2*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2J2*) на метаболизм, биодоступность и индивидуальную вариабельность концентрации препарата. И, соответственно, данные аллели могут быть детерминантой для развития побочных эффектов в виде кровотечений, а назначение препарата с учетом анализа фармакокинетических и фармакогенетических характеристик могло бы позволить повысить безопасность антикоагулянтной терапии.

Всё вышеизложенное позволяет говорить о весьма высокой актуальности диссертационного исследования Шаталовой Н.А., посвященного поиску новых предикторов кровотечений на фоне применения ривароксабана у пациентов с

фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек со сниженной скоростью клубочковой фильтрации.

Безусловным достоинством диссертационной работы Шаталовой Н.А. является использование передовых методов фармакогенетического тестирования, определения метаболической активности системы цитохромов и изучения роли инновационных маркеров раннего почечного повреждения в вопросе возникновения кровотечений на фоне терапии ривароксабаном, что иллюстрирует как научную новизну методологического подхода к изучению проблемы, так и научно-практическую значимость полученных результатов, которые могут служить базисом для дальнейшего всестороннего изучения проблемы геморрагических рисков с учетом современных возможностей клинической фармакологии. Научная новизна и практическая значимость исследования не вызывают сомнений и определяются комплексным подходом в изучении безопасности применения ривароксабана среди пациентов с фибрилляцией предсердий со сниженной скоростью клубочковой фильтрации. Исследование базируется на последовательном, логичном и продуманном подходе и включает в себя два этапа.

На первом этапе был выполнен анализ структуры сопутствующих заболеваний, а также обзор медикаментозной терапии, в том числе назначенной антикоагулянтной терапии. Продемонстрирована необходимость в ее оптимизации: обнаружен большой процент пациентов, которым не назначались оральные антикоагулянты при наличии показаний согласно клиническим рекомендациям, у некоторых пациентов отсутствовала необходимая титрация дозы антикоагулянта, несмотря на указания в инструкции по медицинскому применению препарата. В листах назначений обнаружен большой процент препаратов, обладающих антихолинергической активностью, преимущественно с «1» баллом по шкале антихолинергической нагрузки. Подобные данные имеют большую практическую значимость и актуализируют важность рациональной фармакотерапии как одного из компонентов в персонализированном подходе к снижению риска кровотечений у полиморбидных пациентов с фибрилляцией предсердий.

На втором этапе исследования с помощью использования клинических, лабораторных, фармакогенетических и фармакокинетических методов, включая генотипирование по полиморфным вариантам генов *ABCB1*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2J2*, определение уровня остаточной равновесной концентрации ривароксабана, фенотипирование *CYP3A*, автором выявлена взаимосвязь между уровнем молекул раннего почечного повреждения (NGAL, KIM-1, нефрин) с наличием кровотечений, что демонстрирует целесообразность исследования содержания в моче данных маркеров при назначении ривароксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий и сниженной скоростью клубочковой фильтрации (59-19 мл/мин/1,73 м²).

Обнаружен более высокий уровень метаболической активности *CYP3A* у пациентов с наличием кровотечений, и логично поднят вопрос о феномене

феноконверсии в контексте развития кровотечений на фоне приема ривароксабана у указанной категории пациентов.

В ходе диссертационного исследования не было выявлено взаимосвязи между уровнем остаточной равновесной концентрации ривароксабана, носительством определенных генотипов полиморфных вариантов генов *ABCB1*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2J2* и наличием кровотечений. Подобные результаты позволяют говорить об отсутствии необходимости рутинного фармакогенетического тестирования по данным полиморфным вариантам у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек со скоростью клубочковой фильтрации 59-19 мл/мин/1,73 м² при назначении ривароксабана.

Цель проведенной работы полностью соответствует выбранной теме. Задачи в полной мере раскрывают цель исследования. Применяемые методы исследования являются общепринятыми, современными и информативными. Полученные в диссертации результаты, выводы и практические рекомендации основаны на достаточном объеме клинического материала с применением современной статистической обработки данных, соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации представляют значительный интерес для врачей-терапевтов, врачей кардиологов и клинических фармакологов.

По теме диссертации опубликовано 7 статей в изданиях из Перечня ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, из них 1 статья опубликованы в журнале, включенном в международную базу данных SCOPUS, что соответствует требованиям к диссертационным работам.

Автореферат диссертационной работы Шаталовой Н.А. написан академичным языком, оформлен в соответствии с принятыми стандартами и по содержанию полностью соответствует основным положениям диссертации. Все тезисы и положения, описанные и изложенные в автореферате Шаталовой Н.А. отличаются высокой степенью новизны и обладают практической значимостью. Анализ автореферата позволяет говорить об обоснованности вынесенных на защиту положений, достоверности выводов и значимости разработанных диссертантом практических рекомендаций.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению автореферата нет.

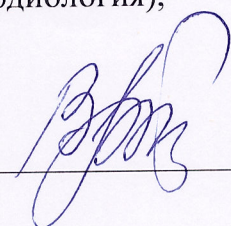
Таким образом, диссертационная работа Шаталовой Натальи Андреевны «Факторы риска кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в сочетании с хронической болезнью почек, получающих ривароксабан», выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента Мирзаева Карина Бадавиевича и кандидата медицинских наук, доцента Кочеткова Алексея Ивановича, является самостоятельной, завершенной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи – определение новых факторов риска кровотечений при приеме ривароксабана у

пациентов с пациентов с фибрилляцией предсердий с хронической болезнью почек со сниженной скоростью клубочковой фильтрацией, что имеет существенное значение для медицинской науки и клинической практики.

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.

Заведующий кафедрой терапии, клинической
фармакологии и скорой медицинской помощи
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России,
доктор медицинских наук
(3.1.20. Кардиология),
профессор

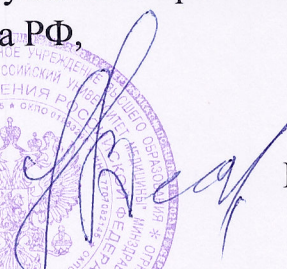
Аркадий Львович Вёрткин

«12» 09  2024 года

Подпись д.м.н., профессора Вёрткина Аркадия Львовича удостоверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России, заведующий кафедрой госпитальной терапии
№1 лечебного факультета, заслуженный врач России,
Лауреат Премии Правительства РФ,
Заслуженный работник
высшей школы РФ,
д.м.н., профессор



 Васюк Юрий Александрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, 4/ Тел. 8 (495) 609-67-00
<https://rosunimed.ru> E-mail: mail@msmsu.ru