

## УТВЕРЖДАЮ

Проректор ФГБОУ ВО  
«Российский университет медицины»  
Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор,



\_\_\_\_\_ Крихели Н.И.

\_\_\_\_\_ марта 2025 г.

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации

Дё Валерии Анатольевны на тему «Персонализация антитромботической терапии пациентов с ишемической болезнью сердца и неклапанной фибрилляцией предсердий», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

### Актуальность темы исследования

Сердечно-сосудистые заболевания, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС) и фибрилляцию предсердий (ФП), остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире. Исключительная значимость данных заболеваний на уровне системы здравоохранения продиктована множеством причин. С одной стороны и ИБС, и ФП характеризуются неуклонно растущей распространенностью, а с другой - оба заболевания выступают в качестве предикторов крайне неблагоприятного прогноза. На

тактику ведения данных пациентов и их отдаленный прогноз могут влиять различные факторы, к числу которых относятся структура сопутствующих заболеваний и осложнений, применяемые подходы к фармакотерапии, а также выраженность органных изменений. Вместе с тем в настоящее время исследования, где данные факторы изучались во взаимосвязи между собой у пациентов с ИБС и ФП отсутствуют.

Согласно действующим рекомендациям, пациенты с ИБС и сопутствующей ФП после проведения стентирования, в том числе ввиду перенесенного острого коронарного синдрома, нуждаются в приеме двойной антитромботической терапии, сочетающей прямые оральные антикоагулянты и клопидогрел. Подобный подход помимо профилактики ишемических событий может ассоциироваться с осложнениями, вызванные нежелательными лекарственными реакциями, прежде всего, с кровотечениями. Такие осложнения могут быть обусловлены индивидуальными особенностями пациента – носительством полиморфных вариантов генов, ответственных за кодирование ферментов, влияющих на метаболизм клопидогрела и прямых оральных антикоагулянтов. Однако, существующие данные о влиянии генетических особенностей на геморрагические осложнения на фоне приема антитромботической терапии ограничены, а имеющиеся результаты неоднозначны в различных популяциях.

Таким образом, на сегодняшний день не вызывает сомнений актуальность поиска новых подходов к совершенствованию профиля безопасности комбинированных стратегий антитромботической терапии, включая вариант назначения клопидогрела в сочетании с ацетилсалициловой кислотой или оральными антикоагулянтами.

Принимая во внимание описанные выше факты, можно сделать вывод, что диссертационная работа Дё В.А., посвящённая поиску комплекса факторов, ассоциированных с наличием кровотечений на фоне применения клопидогрела, у пациентов с ИБС в том числе в сочетании с ФП является

актуальной и весьма своевременной. Данное исследование позволяет сформировать новые подходы к пониманию развития кровотечений у пациентов с ИБС и ФП, выделить группы риска по возникновению кровотечений при приеме клопидогрела и в дальнейшем сформировать основы для создания персонализированной схемы назначения клопидогрела у данной когорты пациентов.

### **Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертационная работа Дё В.А. «Персонализация антитромботической терапии пациентов с ишемической болезнью сердца и неклапанной фибрилляцией предсердий», выполнена в соответствии с планом научной работы ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), конкретно – пунктам 2, 3, 4, 8 и формуле специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), конкретно – пунктам 8, 10, 16, 18, 20.

### **Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Комплексным путем изучен вопрос развития геморрагических осложнений при приеме клопидогрела совместно с ацетилсалициловой кислотой или ривароксабаном / апиксабаном среди пациентов с ИБС, в том числе в сочетании с ФП. Автор, применив современные методы исследования, на достаточном количестве пациентов впервые дал детальное описание различий в их клинико-инструментальных характеристиках в условиях наличия кровотечений на фоне применения антитромботической терапии и сочетания ИБС и ФП (носительство *CYP2C19\*17*; лучший уровень когнитивного функционирования согласно оценке по краткой шкале психического статуса, тесту Word-List Recall, части А теста последовательных

соединений; больший итоговый балл по шкале депрессии Гамильтона; более низкая медиана суммарного балла по анкете качества жизни; приём нестероидных противовоспалительных препаратов; более высокие показатели скорости глобального продольного стрейна левого желудочка и большее количество пациентов со значениями стрейна ниже нормы). При этом диссертантом продемонстрировано, что статистически значимую предиктивную ценность в отношении развития кровотечений в наблюдаемой когорте больных имеет лишь носительство генотипа *CYP2C19\*17/\*17* («сверхбыстрые» метаболизаторы).

В исследовании изучены сопутствующие заболевания и лекарственные назначения у пациентов с ИБС и ФП. Наиболее распространенными заболеваниями в этой группе являлись: хроническая сердечная недостаточность I–IV функционального класса, артериальная гипертензия, анемия, инсульт в анамнезе, ожирение I–III степени и сахарный диабет. Выявлены высокая частота полиморбидности и полипрагмазии. Отмечено, что несмотря на назначение потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов, в 70% случаев не была назначена необходимая антикоагулянтная терапия.

#### **Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автор играл основную роль в выполнении данной работы на всех этапах. Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования. Автор лично провел анализ литературных источников по обозначенной проблеме. Автору принадлежит ведущая роль в формировании дизайна исследования, определения методологического подхода к решению поставленных задач и необходимых для этого инструментов (методов исследования). Автором лично проводился клинический осмотр пациентов, сбор и подготовка биоматериала для дальнейших лабораторных исследований, принимал участие в проведении лабораторных и инструментальных

исследований, лично выполнял анализ когнитивного статуса пациентов, включенных в исследование, трактовал результаты эхокардиографии с применением методики speckle tracking. На основании полученных результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований автором самостоятельно была разработана и сформирована база данных, 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 изданиях, лично доложены результаты исследования на научно-практических конференциях. Автор лично подготовил текст диссертации.

### **Значимость для науки и практики, полученных автором диссертации результатов**

Полученные результаты, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации Дё Валерии Анатольевны, обладают новизной и практической значимостью для внутренних болезней и фармакологии, клинической фармакологии (медицинские науки). Полученные в настоящей работе данные могут служить основой для будущих исследований, направленных на дальнейшее изучение возможных маркеров, ассоциированных с повышенным риском кровотечений, а также актуализируют необходимость продолжения изучения фармакогенетических аспектов для разработки персонализированного подхода к назначению антитромботической терапии с целью профилактики риска кровотечений.

Автором показано, что у пациентов в возрасте 65 лет и старше с ИБС и ФП необходимо проводить регулярный пересмотр листа назначений на предмет наличия прямого орального антикоагулянта и соответствия его дозы той, что рекомендована инструкцией по применению препарата в конкретной клинической ситуации.

Полученные автором результаты позволяют рекомендовать использование фармакогенетического тестирования (определение полиморфных вариантов *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*3*, *CYP2C19\*17*) у пациентов с ИБС, в том числе с ФП, принимающих клопидогрел в составе двойной антиагрегантной или антитромботической (совместно с прямым оральным антикоагулянтом) терапии, помимо контроля рутинных показателей при наличии высокого риска кровотечений или рецидивирующих кровотечений, для снижения риска возникновения геморрагических осложнений и повышения приверженности пациента к приему антитромботических средств.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов**

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, могут быть использованы в терапевтических, кардиологических, кардиологических и гериатрических отделениях стационаров, проводящих лечение пациентов с ИБС, в том числе с сочетанием с ФП для выявления лиц с повышенным риском развития геморрагических осложнений и коррекции медикаментозной терапии.

Основные положения данного исследования внедрены в деятельность терапевтического и кардиологического отделений и в работу клинического фармаколога ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина» (Акт внедрения в практику от 16.12.2024 г.) с 09.01.2024 и в деятельность терапевтического, кардиологического отделений и отделения функциональной диагностики ООО «Скандинавский Центр Здоровья» с 09.01.2024 года (Акт внедрения в практику от 17.12.2024 г.).

Рекомендации возможно включать в учебно-методический процесс обучения ординаторов и студентов старших курсов и постдипломной подготовки врачей.

### **Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций**

Достоверность полученных автором результатов обосновывается достаточным количеством пациентов, включенных в исследование (1 этап -

187 историй болезни, 2 этап исследования - 150 пациентов), полнотой современного клинического, лабораторного и инструментального исследования, использованием передовых методов фармакогенетического исследования (в частности генотипирование по полиморфным вариантам гена *CYP2C19*, с применением метода полимеразной цепной реакции с аллель-специфической гибридизацией; определение остаточной равновесной концентрации клопидогрела). В дополнение к этому обращает на себя внимание последовательный двухэтапный дизайн исследования, позволивший выявить и проанализировать потенциальные факторы кровотечений с различных клинических точек зрения, а также должная продолжительность периода наблюдения (16 недель). Дизайн исследования соответствует всем требованиям доказательной медицины, четко сформулированы критерии включения и исключения, что дало возможность сформировать исследуемые группы для решения поставленных задач.

Используемые методы научного анализа отвечают поставленным цели и задачам диссертационного исследования. Степень достоверности полученных результатов также подтверждается использованием современной методики обработки информации, с использованием программы IBM SPSS Statistics Base 26.0. Обработка полученных данных проводилась с применением обоснованных и адекватных поставленным задачам статистических методов.

Выводы и практические рекомендации аргументированы, соответствуют поставленным задачам и логически вытекают из полученных данных. Основные положения диссертации достаточно отражены в печатных работах автора, доложены в том числе на всероссийских и международных конгрессах и научно-практических конференциях. Как итог проведенного исследования диссертантом представлены обоснованные и достоверные положения, выводы, практические рекомендации, которые были внедрены в клиническую практику.

## **Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах**

Основное содержание диссертационной работы и ее результатов полностью отражено в 8 статьях и 2 тезисов в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, в том числе 1 статья и 2 тезисов в журналах, индексируемых в международных базах данных Scopus и/или Web of Science.

## **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению**

Диссертационная работа изложена на 264 страницах, включает 110 таблиц. Диссертация написана в традиционном стиле, состоит из введения, 5 глав (обзор литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав собственных результатов и главы, посвященной их обсуждению), заключения, выводов, практических рекомендаций, 2 приложения и библиографического списка использованной литературы, включающего 416 источников, в том числе 48 отечественных и 368 иностранных (31,5% работ опубликованы в течение последних 5 лет). Изложение материала отличает последовательность и хорошая структурированность, полученные результаты детально проанализированы и обсуждены через призму имеющихся на сегодняшний день публикаций, связанных с темой диссертации.

Анализ диссертационного исследования Дё В.А. позволяет сделать вывод о том, что оно является законченным трудом, в котором достигнута изначально поставленная цель и решены predetermined задачи.

Автореферат полностью соответствует материалу, изложенному в работе. Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

## **Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней**

Таким образом, диссертационная работа Дё Валерии Анатольевны на тему «Персонализация антитромботической терапии пациентов с ишемической болезнью сердца и неклапанной фибрилляцией предсердий», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Остроумовой Ольги Дмитриевны и доктора медицинских наук, доцента Мирзаева Карина Бадавиевича, является самостоятельной, завершённой научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи в виде повышения безопасности антитромботической терапии путем персонализации применения клопидогрела у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе в сочетании с неклапанной фибрилляцией предсердий, на основе клинических параметров и фармакогенетических биомаркеров, что имеет существенное значение для медицины в целом и прежде всего для ведения пациентов, нуждающихся в приеме антитромботических препаратов.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа полностью соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 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 её автор, Дё Валерия Анатольевна, достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Настоящий отзыв подготовлен заведующим кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, доктором медицинских наук (3.1.20. Кардиология), профессором Вёрткиным Аркадием Львовичем, обсужден и утвержден на заседании кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России «26» февраля 2025 года, протокол № 2.

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

Вёрткин Аркадий Львович

Подпись доктора медицинских наук, профессора Вёрткина Аркадия Львовича заверяю:

Учёный секретарь  
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»  
Минздрава России,  
заслуженный врач РФ,  
доктор медицинских наук,  
профессор



Васюк Юрий Александрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4. Тел. 8 (495) 609-67-00  
E-mail: [info@rosunimed.ru](mailto:info@rosunimed.ru)

Отзыв ведущей организации о значимости диссертационной работы Дё Валерии Анатольевны на тему «Персонализация антитромботической терапии пациентов с ишемической болезнью сердца и неклапанной фибрилляцией предсердий», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).