

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор -
проректор по научной работе
РУДН, д.м.н., профессор,
член корреспондент РАН



« 20 » *сентября* 2024 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации - Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» о значимости диссертационной работы Шаталовой Натальи Андреевны на тему «Факторы риска кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в сочетании с хронической болезнью почек, получающих ривароксабан», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).

Актуальность темы исследования

Фибрилляция предсердий (ФП) остается одной из самых распространенных наджелудочковых тахикардий, частота которой с каждым годом растет не только в Российской Федерации, но и во всем мире. В связи с тем, что ожидаемая продолжительность жизни населения будет увеличиваться, можно ожидать значимый рост распространенности данной патологии. В настоящий момент не прекращаются попытки поиска новых

факторов риска развития геморрагических осложнений, ассоциированных с антикоагулянтной терапией у пациентов с ФП. Появляется все больше и больше шкал расчета для оценки риска кровотечений при назначении антитромботических препаратов, в которых почечная недостаточность является обязательным критерием.

Это может быть связано с тем, что, с одной стороны, у пациентов с ФП сопутствующая хроническая болезнь почек (ХБП) может встречаться больше чем в половине случаев, и, с другой стороны, наличие поражения почек может негативно и разнонаправленно сказываться на системе гемостаза, приводя в том числе к увеличению риска кровотечений. В ряде работ отмечено увеличение частоты кровотечений по мере снижения скорости клубочковой фильтрации, клиренса креатинина и увеличения уровня альбуминурии. Однако в настоящий момент данные о возможном влиянии раннего повреждения почек на различных уровнях нефрона на риск кровотечений отсутствуют.

Необходимо отметить, что особенности биотрансформации антикоагулянта в организме, включая генетически детерминированные аспекты, также играет важную роль в риске возникновения геморрагических событий. В частности, в настоящий момент имеются данные о влиянии полиморфных вариантов генов *ABCB1*, *ABCG2*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2J2* на метаболизм, биодоступность и индивидуальную вариабельность концентрации и терапевтического эффекта ривароксабана, однако их результаты в значительной степени противоречивы и требуют уточнения.

Другим важным аспектом, который необходимо принимать во внимание при оценке риска кровотечений у пациентов с ФП и сопутствующей ХБП, служит проблема полиморбидности, тесным образом ассоциированная с вопросами безопасности фармакотерапии в виду нередкого наличия полипрагмазии и повышенного риска межлекарственных взаимодействий, что

связано в том числе с потенциальным риском изменения фармакокинетики антикоагулянтов и мало предсказуемыми клиническими эффектами.

В настоящий момент отсутствуют исследования, в которых бы изучался риск кровотечений на фоне применения ривароксабана у пациентов с ФП в сочетании с ХБП, а также особенностей фармакогенетики и фармакокинетики данного антикоагулянта, с оценкой роли клинико-лабораторных факторов и характеристик сопутствующей фармакотерапии.

Принимая во внимание описанные выше факты, можно сделать вывод, что диссертационная работа Шаталовой Н.А., посвящённая поиску комплекса факторов, ассоциированных с наличием кровотечений на фоне применения ривароксабана, у пациентов с ФП в сочетании с ХБП со сниженной скоростью клубочковой фильтрации является актуальной и весьма своевременной. Данное исследование позволяет сформировать новые подходы к пониманию развития кровотечений у пациентов с ФП и ХБП, выделить группы риска по возникновению кровотечений при приеме ривароксабана и в дальнейшем сформировать основы для создания персонализированной схемы назначения ривароксабана у указанной категории больных.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Шаталова Н.А. «Факторы риска кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в сочетании с хронической болезнью почек, получающих ривароксабан», выполнена в соответствии с планом научной работы ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), конкретно - пунктам 8, 10, 16, 18, 20 и формуле специальности 3.1.18. Внутренние болезни, конкретно – пунктам 3, 4, 5, 8.

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

Научная новизна диссертации Шаталовой Н.А. заключается в том, что поэтапно, комплексным путем изучен вопрос развития геморрагических осложнений при приеме ривароксабана среди пациентов с ФП в сочетании с ХБП. Автор, применив современные методы исследования, на достаточном количестве больных впервые выделил комплекс факторов (наличие ожирения, лучший уровень когнитивного функционирования согласно его оценке по краткой шкале психического статуса и тесту построения маршрута, более высокий уровень KIM-1, NGAL в моче, более высокий уровень нефрина в моче при нормоальбуминурии; более высокая метаболическая активность СУРЗА у пациентов с феноменом феноконверсии), ассоциированных с наличием кровотечений на фоне применения ривароксабана, у пациентов с ФП в сочетании с ХБП со сниженной скоростью клубочковой фильтрации.

У пожилых пациентов с ФП и ХБП 3-4 стадий детализированы нерациональные подходы к фармакотерапии. Обнаружена высокая частота полипрагмазии – ≥ 5 препаратов были назначены более чем у 90% пациентов. Продемонстрировано, что в довольно большом проценте случаев пожилые пациенты с ФП не получали антикоагулянтную терапию. Установлено, что среди пациентов, получавших прямые оральные антикоагулянты, в 5,9% случаев наблюдалось отсутствие снижения дозы в ситуациях, когда это было необходимо по инструкции по медицинскому применению. В подавляющем большинстве пациенты с ФП, вне зависимости от наличия ХБП, получали более 5 лекарственных средств. Продемонстрирована высокая частота назначения препаратов с антихолинергической активностью, при этом в реальной клинической практике назначались лекарственные средства преимущественно с 1 баллом по шкале антихолинергической нагрузки.

Проанализирована структура и частота геморрагических осложнений во взаимосвязи с когнитивным профилем у пациентов с ФП и ХБП 3-4 стадий,

получающих ривароксабан. Обнаружено, что примерно у 1/3 больных развиваются кровотечения, и в их структуре преобладают синяки, носовые кровотечения и кровотечения из мелких ран. Показано, что больные с наличием кровотечений имеют более высокий уровень когнитивного функционирования.

Впервые у пациентов с ФП в сочетании с ХБП, принимающих ривароксабан, выполнен анализ уровня маркеров раннего повреждения почек (нефрин, NGAL, KIM-1, L-FABP) в утренней порции мочи.

Впервые выполнено одномоментное фармакогенетическое, фармакокинетическое тестирование с определением метаболической активности CYP3A в группе пациентов с ФП и ХБП 3-4 стадий при приеме ривароксабана. Была получена связь высокого уровня метаболической активности с наличием кровотечений. Также была показана низкая информативность фармакогенетического тестирования по полиморфным вариантам генов *ABCB1* (rs1045642, rs2032582, rs1128503), *CYP3A4* (rs35599367) *CYP3A5* (rs776746), *CYP2J2* (rs890293) в качестве предиктора кровотечений.

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, проводил суточное мониторирование артериального давления и трактовал его результаты. 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 Шаталовой Натальи Андреевны, обладают новизной и практической значимостью для фармакологии, клинической фармакологии (медицинские науки) и внутренних болезней. 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 антикоагулянтной терапии с целью профилактики риска кровотечений.

Автором показано, что у пациентов в возрасте 65 лет и старше с ФП, находящихся на стационарном лечении, необходимо проводить мониторирование антикоагулянтной терапии на предмет наличия в листе назначений прямого орального антикоагулянта и соответствия его дозы той, что рекомендована инструкцией по применению препарата в конкретной клинической ситуации.

Полученные автором результаты позволяют рекомендовать использовать у пациентов с ФП, принимающих ривароксабан, при наличии снижения скорости клубочковой фильтрации на фоне сопутствующей ХБП помимо рутинных показателей (креатинин в крови, скорость клубочковой фильтрации, клиренс креатинина, экскреция альбумина с мочой) уровни NGAL и KIM-1 в моче, а при отсутствии альбуминурии - уровней нефрина, KIM-1 и NGAL, а также учитывать метаболическую активность СУРЗА, для выявления повышенного риска кровотечений и определения дальнейшей тактики.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, могут быть использованы в терапевтических, нефрологических, кардиологических и гериатрических отделениях стационаров, проводящих лечение пациентов с ФП в сочетании с ХБП со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (59-19 мл/мин/1,73 м²), в том числе для выявления лиц с повышенным риском кровотечений и коррекции медикаментозной терапии.

Основные положения данного исследования внедрены в деятельность 5-го гериатрического, 7-го терапевтического отделений и в работу клинического фармаколога ГБУЗ «ГВВ № 2 ДЗМ» (Акт внедрения в практику от 25.03.2024 г.) с 01 февраля 2023 года; терапевтического, кардиологического и нефрологического отделений ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина» (Акт внедрения в практику от 02.04.2024 г.) с 01 марта 2023 года.

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 - 339 историй болезни, 2 этап исследования - 133 пациента), полнотой

современного клинического, лабораторного и инструментального исследования, использованием передовых методов фармакогенетического исследования (в частности генотипирование по полиморфным вариантам генов *ABCB1*, *CYP3A5*, *CYP3A4*, *CYP2J2*, с применением метода полимеразной цепной реакции с аллель-специфической гибридизацией; фенотипирование и определение остаточной концентрации ривароксабана в крови). 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 22.0. 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 7 статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, из них 1 в научном издании, входящем в базу данных SCOPUS.

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

Диссертационная работа изложена на 270 страницах, включает 5 рисунков и 93 таблицы. 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, 10 приложений и библиографического списка использованной литературы, включающего 370 источников, в том числе 48 отечественных и 322 иностранных (42% работ опубликованы в течение последних 5 лет). Изложение материала отличается последовательностью и хорошая структурированность, полученные результаты детально проанализированы и обсуждены через призму имеющихся на сегодняшний день публикаций, связанных с темой диссертации.

Анализ диссертационного исследования Шаталовой Н.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 Шаталовой Натальи Андреевны на тему «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 в виде определения комплекса новых факторов риска кровотечений при приеме ривароксана у пациентов с фибрилляцией предсердий с хронической болезнью почек со сниженной скоростью клубочковой фильтрацией, что имеет существенное значение для медицины в целом и прежде всего для клинической фармакологии и ведения пациентов в клинике внутренних болезней.

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, а ее автор, Шаталова Наталья Андреевна, достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).

Настоящий отзыв подготовлен заведующим кафедрой общей и клинической фармакологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», доктором медицинских наук, профессором Зыряновым Сергеем Кенсариновичем и профессором кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени В.С. Моисеева ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», доктором медицинских наук, доцентом Толкачевой Вероникой Владимировной, обсужден и утвержден на совместном заседании кафедры общей и клинической фармакологии и кафедры внутренних болезней с курсом

кардиологии и функциональной диагностики имени В.С. Моисеева, кафедры внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», протокол № 0300-21-04/2 от «23» сентября 2024 года.

Отзыв составили:

Заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии медицинского института РУДН, доктор медицинских наук (3.3.6), профессор

Зырянов Сергей Кенсаринович

Профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени В.С. Моисеева медицинского института РУДН, доктор медицинских наук (3.1.20. Кардиология), доцент

Толкачева Вероника Владимировна

Директор медицинского института РУДН, доктор медицинских наук, профессор



Абрамов Алексей Юрьевич

30.09.24г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.
Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82
e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru

Отзыв ведущей организации о значимости диссертационной работы Шаталовой Натальи Андреевны на тему «Факторы риска кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в сочетании с хронической болезнью почек, получающих ривароксабан», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).