

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.3.054.02

на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по диссертационной работе Дё Валерии Анатольевны «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)

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 24 апреля 2025г., № 1

О присуждении Дё Валерии Анатольевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация на тему: «Персонализация антитромботической терапии пациентов с ишемической болезнью сердца и неклапанной фибрилляцией предсердий» по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки); 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) принята к защите 20 февраля 2025 г., протокол №1-б диссертационным советом 21.3.054.02 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1 Приказ Министерства науки и высшего образования Российской Федерации о создании совета № 561/нк от 03.06.2021 г.

Соискатель Дё Валерия Анатольевна, 1997 года рождения, в 2020 г. окончила ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «лечебное дело».

С 2020 г. по 2022 г. обучалась в клинической ординатуре по специальности «Терапия» в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В 2020 г. работала врачом-терапевтом участковым в ГБУЗ «Городская поликлиника №2 ДЗМ» и врачом-стажером в 1 терапевтическом отделении во ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. С 2021 г. по 2022 г. работала врачом-стажером в 9 терапевтическом отделении во ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. С 2022 г. по настоящее время - аспирант кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси. С 2022 г. по настоящее время работает врачом-терапевтом в ГБУЗ МО «Красногорская городская больница» взрослая поликлиника 3.

Диссертация выполнена на кафедре терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Научные руководители:

- **Остроумова Ольга Дмитриевна**, доктор медицинских наук (3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)), профессор, заведующий кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
- **Мирзаев Карин Бадавиевич**, доктор медицинских наук (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)), доцент, проректор по научной работе и инновациям, профессор кафедры клинической

фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

- **Явелов Игорь Семенович**, доктор медицинских наук, доцент, руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России;

- **Зырянов Сергей Кенсаринович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии медицинского факультета ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, составленном д.м.н., профессором Вёрткиным Аркадием Львовичем, заведующим кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России и утвержден Проректором ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России д.м.н., профессором Крихелли Нателлой Ильиничной указала, что диссертация Дё В.А. является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, а именно повышение 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, имеющей существенное значение для медицины.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, отражающих основные результаты диссертации - 8 статей, из них в изданиях из Перечня ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации – 8 статей, в журналах, включенных в международную базу данных SCOPUS, – 1 статья. Все работы посвящены определению комплекса новых факторов риска кровотечений при приеме клопидогрела в составе комбинированной антитромботической терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий.

Список работ, опубликованных автором по теме диссертации:

1. Дё, В.А. Применение STOPP/START-критериев у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца в отделении многопрофильного стационара / В.А. Дё, А.И. Кочетков, М.С. Черняева, А.П. Кондрахин, И.В. Воеводина, Л.Д. Козгунова, К.Б. Мирзаев, О.Д. Остроумова // Эффективная фармакотерапия. - 2023. – Том 19, №5. - С. 32-42.

2. Остроумова, О.Д. К вопросу о повышении безопасности антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, получающих антитромботическую терапию / О.Д. Остроумова, А.В. Дубинина, В.А. Дё, А.И. Кочетков, В.Б. Дашабылова, С.С. Еремина, М.В. Клепикова // Фарматека. - 2023. - Том 30, №14. - С. 57-67.

3. Кочетков, А.И. Сравнительный анализ показателей жесткости и стрейна левого желудочка у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сопутствующей фибрилляции предсердий / А.И. Кочетков, В.А. Дё, О.Д. Остроумова, С.С. Еремина, М.В. Клепикова, М.В. Лопухина, Н.Е. Гаврилова // РМЖ. - 2024. - №6. - С. 3-8.

4. Кочетков, А.И. Особенности структурно-функционального ремоделирования левого предсердия у пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий по данным рутинной и speckle tracking эхокардиографии / А.И. Кочетков, В.А. Дё, О.Д. Остроумова, М.В. Клепикова,

М.В. Лопухина, Н.В. Орлова, Т.В. Пинчук, Г.В. Лепехин // Лечебное дело. - 2024. - №2. – С. 84-92.

5. Дё, В.А. Когнитивный статус пациентов с ишемической болезнью сердца и сопутствующей фибрилляцией предсердий / В.А. Дё, С.В. Батюкина, А.И. Кочетков, М.В. Клепикова, В.А. Коник, О.Д. Остроумова // Фарматека. - 2024. – Том 31, №4. – С. 40-47.

6. Кочетков, А.И. Полиморфизм гена цитохрома *CYP2C19* и развитие кровотечений у пациентов, получавших клопидогрел в составе двойной антитромботической терапии после острого коронарного синдрома / А.И. Кочетков, В.А. Дё, С.В. Батюкина, Ш.П. Абдуллаев, С.Н. Тучкова, М.В. Клепикова, О.Д. Остроумова, К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычев // Качественная клиническая практика. - 2024. - №3. – С. 55-67.

7. Дё, В.А. К вопросу о возможной взаимосвязи между полиморфными вариантами гена *CYP2C19*, остаточной концентрацией и наличием кровотечений у пациентов, перенесших острый коронарный синдром и получающих клопидогрел в составе двойной антитромботической терапии / В.А. Дё, А.И. Кочетков, Ш.П. Абдуллаев, П.О. Бочков, М.В. Клепикова, С.В. Батюкина, К.Б. Мирзаев, О.Д. Остроумова // Фарматека. - 2024. – Том 31, №6. – С. 206-213.

8. Дё, В.А. К вопросу о роли полиморфных вариантов гена *CYP2C19* в развитии кровотечений у пациентов, получающих клопидогрел в составе двойной антитромботической терапии: клинический случай пациента с ишемической болезнью сердца, перенесшего острый коронарный синдром, в сочетании с фибрилляцией предсердий / В.А. Дё, А.И. Кочетков, К.Б. Мирзаев, Ш.П. Абдуллаев, В.А. Коник, О.Д. Остроумова, Д.А. Сычев // Клинический разбор в общей медицине. - 2024. - Том 5, №11. – С. 49-54.

9. De, V. Comparative analysis of structural and functional myocardial remodelling in patients with ischemic heart disease depending on the presence of concomitant atrial fibrillation / V. De, A. Kochetkov, O. Ostroumova, M. Lopukhina, M. Klepikova, K. Mirzaev, D. Sychev // European Journal of Case

Reports in Internal Medicine (EJCRIM EO). Abstract book of the 22nd ECIM Congress 2024. EJCRIM. – 2024. – Vol.11, Sup1. – P. 132-133.

10. Дё, В.А. STOPP/START-критерии в борьбе с полипрагмазией у пациентов 65 лет и старше с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца / В.А. Дё // Российский кардиологический журнал. Дополнительный выпуск РКЖ. Образование. – 2023. - Том 28, №7S. - С. 37.

На автореферат поступили отзывы:

1. Отзыв от доктора медицинских наук, профессора Лебедевой Анастасии Юрьевны, заведующего кафедрой интервенционной кардиологии и кардиореабилитации института непрерывного образования и профессионального развития ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

Отзыв положительный, замечаний не содержит;

2. Отзыв от доктора медицинских наук Комарова Андрея Леонидовича, ведущего научного сотрудника отдела клинических проблем атеротромбоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России.

Отзыв положительный, замечаний не содержит;

3. Отзыв от доктора медицинских наук, доцента Лазаревой Натальи Борисовны, профессора кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Отзыв положительный, замечаний не содержит;

4. Отзыв от доктора медицинских наук, профессора Серебровой Светланы Юрьевны, ведущего научного сотрудника Научного отдела клинической фармакологии ФГБУ "НЦЭСМП" Минздрава России.

Отзыв положительный, замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что официальные оппоненты являются компетентными учеными в соответствующей отрасли медицинской науки и имеют публикации в сфере клинической фармакологии и терапии, а ведущая организация признана своими достижениями в медицине и способна определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **определен** комплекс факторов, ассоциированных с наличием кровотечений на фоне применения клопидогрела в составе комбинированной антитромботической терапии, у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе в сочетании с фибрилляцией предсердий;
- **подтверждена** важность регулярного пересмотра лекарственных назначений у пациентов с фибрилляцией предсердий пожилого возраста для поиска потенциально нерекомендованных, но назначенных лекарственных средств, а также для оценки наличия в листе назначений орального антикоагулянта и анализа соответствия используемой дозировки с рекомендованной, согласно инструкции по применению препарата;
- **доказана** взаимосвязь различных клинических и лабораторных маркеров (лучший уровень когнитивного функционирования согласно его оценке по краткой шкале психического статуса, непосредственному воспроизведению в тесте Word-List Recall и тесту последовательных соединений часть А, более высокая скорость глобального продольного стрейна левого желудочка, значения стрейна левого предсердия меньше нормы, носительство аллеля *CYP2C19*17* (*CYP2C19*17/*17* и *CYP2C19*1/*17*)), с развитием кровотечений при применении клопидогрела в составе комбинированной антитромботической терапии;
- **продемонстрирована** необходимость проведения оценки когнитивного статуса, психического статуса на предмет наличия депрессии и тревожных

расстройств, а также качества жизни для повышения приверженности лечению;

– **предложено** проведение фармакогенетического тестирования по *CYP2C19*17* пациентам при планировании назначения клопидогрела, а также пациентам уже принимающим клопидогрел в составе двойной антитромботической терапии для выявления лиц с повышенным риском кровотечений.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **показана** необходимость продолжения изучения факторов, влияющих на развитие геморрагических осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий, в том числе влияющих на долгосрочный прогноз, для разработки персонализированного подхода к назначению комбинированной антитромботической терапии с целью снижения риска кровотечений;
- **выявлены** наиболее часто встречаемые сопутствующие заболевания у пациентов 65 лет и старше с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий;
- **установлено** высокое бремя полиморбидности (96,3%), сопровождающееся назначением потенциально нерекомендованных лекарственных средств (52,9%);
- определена распространенность неоптимальной медикаментозной терапии у пациентов 65 лет и старше с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий, включая частоту отсутствия назначения оральных антикоагулянтов;
- обнаружено, что чем старше были пациенты, тем реже им назначали антикоагулянтную терапию;
- **доказана** взаимосвязь кровотечений с лучшим уровнем когнитивного функционирования согласно тестированию по краткой шкале психического статуса, непосредственному воспроизведению в Word-List Recall и тесту последовательных соединений часть А, более высокой скоростью глобального

продольного стрейна левого желудочка, большим количеством пациентов со значениями стрейна левого предсердия меньше нормы, носительством аллеля *CYP2C19*17* (*CYP2C19*17/*17* и *CYP2C19*1/*17*), большим баллом по шкале депрессии Гамильтона и худшим качеством жизни;

– **подробно** изучена структура геморрагических осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе с сопутствующей фибрилляцией предсердий – при проспективном анализе наиболее часто встречались носовые кровотечения и гематомы.

Практическое значение полученных соискателем результатов исследования подтверждается тем, что:

– **подтверждена** необходимость регулярного пересмотра назначенных лекарственных средств с целью выявления полипрагмазии, нерациональных стратегий лечения и назначения рекомендованных, но отсутствующих ЛС, согласно STOPP/START-критериям;

– **установлено**, что у пациентов с ишемической болезнью сердца, получавших двойную антитромботическую терапию (клопидогрел + ацетилсалициловая кислота или клопидогрел + ривароксабан или апиксабан), кровотечения возникали чаще среди «сверхбыстрых» и «быстрых» метаболизаторов (*CYP2C19*1/*17* и *CYP2C19*17/*17*);

– **показано**, что носительство *CYP2C19*17* (*CYP2C19*1/*17* и *CYP2C19*17/*17*) представляет собой единственный фактор, статистически значимо ассоциированный с развитием кровотечений, в наблюдаемой когорте больных.

– **представленные выводы и практические рекомендации** диссертационного исследования нашли практическое применение в учебном процессе кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси и кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Основные положения данного исследования внедрены в деятельность ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина», ООО «Скандинавский Центр Здоровья».

Научная новизна: в рамках данной работы подробно изучена структура геморрагических осложнений у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий. Впервые проанализирована возможная взаимосвязь между когнитивными нарушениями и наличием кровотечений у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе с наличием сопутствующей фибрилляции предсердий. Установлено, что среди пациентов с наличием кровотечений как в анамнезе, так и при проспективном наблюдении отмечается лучший уровень когнитивного функционирования в сравнении с исследуемыми без геморрагических событий. Обнаружено, что при наличии кровотечений за период наблюдения имеет место больший балл по шкале депрессии и худшее качество жизни. Показано, что носительство *CYP2C19*17* (*CYP2C19*1/*17* и *CYP2C19*17/*17* – «сверхбыстрые» и «быстрые» метаболитаторы) представляет собой единственный фактор, статистически значимо ассоциированный с развитием кровотечений у пациентов с ишемической болезнью сердца, получавших двойную антитромботическую терапию (клопидогрел + ацетилсалициловая кислота или клопидогрел + ривароксабан или апиксабан).

Оценка достоверности результатов исследования: научные положения, выводы и практические рекомендации, изложенные в диссертации, основаны на результатах анализа 187 историй болезни пациентов на первом этапе и обследования 150 пациентов на втором этапе исследования, с применением современных методов клинического, лабораторного и инструментального исследования с обработкой полученных данных адекватными методами статистики; теория построена на известных проверяемых данных и фактах, описанных в отечественной и зарубежной литературе, согласуется с опубликованными данными по теме диссертации в ведущих научных журналах. Выводы и практические рекомендации обоснованы и достоверны.

Личное участие: все результаты исследования получены при непосредственном участии диссертанта во всех его этапах: анализе

литературных источников, обосновании актуальности темы работы, формулировке цели и задач, выборе методов исследования, отборе пациентов, статистической обработке полученных данных, обобщении и интерпретации результатов, формулировании основных положений, выводов и практических рекомендаций.

По теме диссертации опубликовано 8 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, из них 1 в научном издании, входящем в базу данных SCOPUS.

В ходе исследования выполнены поставленные задачи, сформулированы обоснованные выводы и практические рекомендации.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация Дё Валерии Анатольевны «Персонализация антитромботической терапии пациентов с ишемической болезнью сердца и неклапанной фибрилляцией предсердий» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой решена актуальная задача по повышению 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, имеющей существенное значение для медицины. Соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 16.10.2024 г. №1382), а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

На заседании 24 апреля 2025 г. диссертационный совет принял решение присудить Дё Валерии Анатольевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 25 человек, из них докторов наук по специальности по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки) – 8, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) – 3, участвовавших в заседании, из 32 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени - 25, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета 21.3.054.02
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН

Сычев Дмитрий Алексеевич

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.3.054.02
доктор медицинских наук,
профессор



Мазанкова Людмила Николаевна

«24» апреля 2025 г.