

ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Зырянова Сергея Кенсариновича на диссертацию Батюкиной Светланы Владимировны «Персонализированный подход к оценке безопасности апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в сочетании с хронической болезнью почек», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.3.6. - Фармакология, клиническая фармакология, 3.1.18. – Внутренние болезни.

Актуальность темы диссертации

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее распространенных аритмий, встречающихся в клинической практике, при этом частота ее возникновения линейно возрастает с ухудшением функции почек и альбуминурией. Хроническая болезнь почек (ХБП) часто встречается у пациентов с ФП и такое сочетание ассоциировано с повышенным риском инсульта/системной эмболии и геморрагических осложнений. И назначение антикоагулянтной терапии у данных пациентов является сложной задачей, требующей соблюдения баланса между риском тромбоемболических осложнений и кровотечением.

В последние годы наблюдается тенденция к увеличению назначения прямых пероральных антикоагулянтов из-за отсутствия необходимости рутинного мониторинга коагуляции и более низкого риска геморрагических осложнений по сравнению с альтернативными схемами антикоагулянтной

терапии. Однако данные препараты в разной степени подвергаются почечному клиренсу, поэтому дозировка, эффективность и безопасность требуют особого внимания у пациентов с ХБП в связи с риском кровотечений. В то же время рекомендуемая модификация дозировок в сторону снижения применяемых доз в зависимости от степени выраженности почечной недостаточности может приводить к снижению протективных антикоагулянтных эффектов. Высокий риск тромбоза и кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий связан со старческим возрастом, что также требует модификации дозировок. Поиск лабораторных критериев эффективности и безопасности назначаемых доз антикоагулянтных препаратов при фибрилляции предсердий у больных с хронической болезнью почек и у пациентов старческого возраста является актуальной задачей современной медицины.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертации четко поставлена цель и сформулированы задачи исследования, направленные на оценку безопасности апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек.

Обоснованность полученных результатов обусловлена достаточным количеством пациентов, включенных в исследование (1 этап - 180 историй болезни, 2 этап исследования - 142 пациента), а их описание логично и последовательно. Для анализа полученных данных был применен современный пакет статистических программ (IBM SPSS Statistics Base 22.0), что определило достоверность полученных результатов.

Достаточный объем выборки и всесторонний анализ позволил сделать аргументированные и обоснованные выводы, составить практические рекомендации диссертационной работы. Автором корректно обоснованы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Представленные таблицы и рисунки логично дополняют текст диссертационного исследования.

Основные положения, материалы и фрагменты диссертации были представлены и обсуждены на конференциях, в том числе всероссийских с международным участием: XII научно-практическая конференция Московского Городского Научного Общества Терапевтов «Актуальные вопросы терапии внутренних болезней» (Москва, 2021 г.); Конференция молодых ученых «Трансляционная медицина: возможное и реальное» 01.06.2022 г. (Москва, 2022 г.); Форум антитромботической терапии (Fact-bridge 2022) (Москва, 2022 г.); X Санкт-петербургская школа аритмологии (X Всероссийская школа с международным участием) "Аритмология–2022: работа в новых условиях. Технологии, инновации" (Санкт-Петербург, 2022 г.); Форум молодых кардиологов Российского кардиологического общества «От профилактики к высокотехнологичной помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях» (Москва, 2022 г.); Российский конгресс «Безопасность фармакотерапии 360°: NOLI NOCERE!» (Москва, 2023 г.).

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных автором результатов обосновывается использованием современного клинического (оценка когнитивного и психического статуса, оценка качества жизни (SF-36), оценка полиморбидности с помощью индекса коморбидности Чарлсон), лабораторного (соотношение альбумин/креатинин, определение маркеров поражения почек — нефрина, NGAL, KIM-1 в утренней порции мочи, генотипирование по полиморфным маркерам генов (ABCB1, CYP3A5, CYP3A4) (с применением метода полимеразной цепной реакции с аллельспецифической гибридизацией), фенотипирование и определение остаточной концентрации аписабана в крови) и инструментального исследования (СМАД)

Научная новизна исследования заключается во впервые произведённом исследовании уровня экскреции маркеров подоцитарного повреждения

(нефрин) и маркеров тубулоинтерстициального повреждения почечной ткани (NGAL, KIM-1) в качестве нового прогностического маркера кровотечения у пациентов, принимающих антикоагулянты. Автору удалось продемонстрировать связь нефрина с наличием кровотечений у пациентов с ФП и ХБП С3-4.

Автором впервые произведена комплексная оценка риска кровотечений у пациентов с ХБП и ФП с учетом сопутствующих заболеваний, показателей СМАД, когнитивного и психического статуса, и обнаружено, что наличие кровотечений у обследованных пациентов с ФП и ХБП С3-4 было взаимосвязано с наличием ожирения, более высоким уровнем тревоги по шкале Бека, более высокой вариабельностью систолического АД в период бодрствования согласно результатам суточного мониторинга и не было взаимосвязано со стадией ХБП (С3а, С3б, С4), уровнем креатинина в сыворотке крови и СКФ.

Автором впервые проведено одномоментное фармакогенетическое тестирование по полиморфным маркерам генов *ABCB1*, *CYP3A5*, *CYP3A4* и сравнительная оценка активности изоферментной группы *CYP3A* во взаимосвязи с риском кровотечений и концентрацией апиксабана у пациентов с ХБП и ФП. Установлено отсутствие влияния изучаемых полиморфизмов генов *CYP3A5* (rs776746) и *CYP3A4* (rs35599367) на метаболическую активность изоферментной группы *CYP3A* и остаточную концентрацию апиксабана. Однако выявлена связь генотипа AG полиморфного маркера *CYP3A5*3* (rs776746) с риском кровотечений, что указывает на целесообразность дальнейшего изучения роли данного генотипа в развитии кровотечений. Так же установлено что у обследованных пациентов с ФП и ХБП С3-4 с наличием кровотечений, ассоциированных с применением апиксабана, метаболическая активность *CYP3A* была статистически значимо меньше ($p < 0,05$) по сравнению с таковой у пациентов без кровотечений.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

По теме диссертации опубликовано 4 научные работы в печатных изданиях, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК, из них 2 в научных изданиях, входящих в базу данных SCOPUS.

Оценка содержания диссертации

Диссертация выполнена по общепринятому плану в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии (ВАК), написана корректно, хорошо иллюстрирована. Диссертационная работа изложена на 186 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, методов исследования и характеристики обследованных пациентов, результатов исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка литературы, включающего 323 наименования (20 русскоязычных, 303 англоязычных) и приложения. Текст проиллюстрирован 82 таблицами и 7 рисунками.

Актуальность проводимого исследования доступно показана во введении, на ее основании четко сформулирована цель. Задачи исследования соответствуют цели и направлены на ее реализацию.

Обзор литературы в полной мере освещает изучаемую проблему, хорошо структурирован, изложение текста последовательное, логичное. В обзоре подробно освещены действующие современных подходы к прогнозированию кровотечения у пациентов с фибрилляцией предсердий, находящихся на антикоагулянтной терапии, и подробно описаны основные достижения современной медицины в области изучения маркеров кровотечения.

Во второй главе автор описывается дизайн исследования, дает исчерпывающую характеристику обследованных лиц, применявшихся методов обследования и статистической обработки данных.

Главы результатов исследования и их обсуждения содержат подробную информацию об этапах проводимого исследования, достаточно иллюстрированы таблицами и рисунками, что улучшает восприятие текста и значений результатов. Выводы и практические рекомендации, сделанные по результатам диссертационной работы, отражают решение поставленных цели и задач.

В целом диссертация написана хорошим литературным языком.

Замечания по выполненной работе не носят принципиального характера.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат содержит все структурные элементы диссертации в соответствии с требованиями руководящих документов, отвечает содержанию, идеям и выводам, сформулированным в диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Батюкиной Светланы Владимировны на тему «Персонализированный подход к оценке безопасности апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в сочетании с хронической болезнью почек», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук, Мирзаева Карина Бадавиевича и доктора медицинских наук, профессора Остроумовой Ольги Дмитриевны, является самостоятельной, завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная задача – персонализированный подход к оценке безопасности апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек.

Диссертационная работа Батюкиной Светланы Владимировны соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в

действующей редакции), 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 (медицинские науки).

Оппонент

Доктор медицинских наук по специальности 3.3.6. - Фармакология, клиническая фармакология, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Зырянов С.К.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Зырянова Сергея Кенсариновича заверяю:

Ученый секретарь

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

д.и.н., профессор

« 28 » августа 2023 года



Курылев К. П.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский Университет Дружбы Народов». 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6. Тел.: +7 (499) 936-87-87. E-mail: information@rudn.ru