

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной и международной
деятельности федерального
государственного автономного
образовательного учреждения высшего
образования Первый МГМУ имени И.М.
Сеченова Минздрава России (Сеченовский
Университет),
кандидат медицинских наук, доцент

Бутнару Д.В.

«21» Июль 2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации

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 исследования

Актуальность темы диссертации обусловлена эпидемиологической и социально-экономической значимостью сочетания таких заболеваний, как фибрилляция предсердий (ФП) и хроническая болезнь почек (ХБП). Который имеют общие факторы риска и становятся все более распространенными во всем мире.

Для профилактики кардиоэмболического инсульта пациентам с неклапанной ФП показано назначение антикоагулянтов, предпочтительно - новых оральных антикоагулянтов. Однако применение антикоагулянтной терапии ассоциировано с повышением риска кровотечений. При этом существует тесная связь между ХБП и геморрагическими осложнениями, на фоне приема антикоагулянтной терапии. И ХБП рассматривается в качестве

предиктора кровотечений на фоне приема антикоагулянтов во многих шкалах риска.

На сегодняшний день известно, что частота кровотечений зависит от стадии ХБП, и микроальбуминурии- маркера повреждения клубочкового и канальцевого аппарата. Помимо этого, в настоящее время известны более ранние маркеры почечного повреждения такие, как нефрин, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL), молекула первого типа почечного повреждения (kidney injury molecule-1, KIM-1), печеночный тип белка, связывающего жирные кислоты (L-type fatty acid binding protein, L-FABP)). Однако значимость этих маркеров как факторов риска развития кровотечений при сочетании ФП и ХБП в настоящее время требует уточнения.

Известно, что безопасность лекарственного средства (ЛС) напрямую зависят от индивидуальных особенностей организма и поэтому их применение требует персонализированного подхода. Одним из наиболее перспективных решений в отношении риска развития нежелательных лекарственных реакций, является, в частности, фармакогенетика - которая включает в себя исследование генетической структуры пациента в сочетании с клинической информацией для создания персонализированной схемы приема лекарств для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии для конкретного пациента.

В настоящее время существуют исследования, демонстрирующие влияние различных генов (*ABCB1*, *ABCG2*, *CYP3A5*) на метаболизм, биодоступность и индивидуальную вариабельность апиксабана. И, соответственно, данные аллели могут быть детерминантой для развития побочных эффектов, таких как кровотечения. Таким образом, назначение апиксабана с учетом анализа фармакокинетических и фармакогенетических характеристик позволит увеличить эффективность и безопасность применения препарата.

На сегодняшний день в существующих исследованиях отсутствует информация о персонализированном подходе к назначению апиксабана у пациентов с ФП на фоне ХБП. Так, не была предметом специального

рассмотрения зависимость риска кровотечения от уровня АД по данным СМАД, недостаточно изучена взаимосвязь маркеров подоцитарного повреждения и маркеров тубулоинтерстициального повреждения почечной ткани с риском кровотечений у пациентов с ФП и ХБП различных стадий, мало изучено влияние фармакогенетических аспектов на риск кровотечения при приеме апиксабана. Также отсутствуют исследования, в которых применялся бы комплексный подход к оценке риска кровотечений, с учетом ряда клинических, биохимических маркеров, индекса коморбидности, фармакогенетических и фармакокинетических характеристик, у полиморбидного больного с ФП, получающего апиксабан.

Все это определяет необходимость продолжать исследования в данном направлении, что поможет более точно прогнозировать риск кровотечений при приеме апиксабана.

Исследование проведенное Батюкиной Светланой Владимировной, посвящённое персонализированному подходу к безопасности апиксабана представляется весьма интересной для практического здравоохранения и научных исследований.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Батюкиной С.В. «Персонализированный подход к оценке безопасности апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в сочетании с хронической болезнью почек», выполнена в соответствии с планом научной работы ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

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

Научная новизна диссертации Батюкиной С.В. заключается в том, что автор на большом клиническом материале изучила безопасность применения апиксабана у полиморбидных пациентов с различными стадиями ХБП с учетом ряда клинических и биохимических маркеров.

На первом этапе исследования автором произведена комплексная оценка лекарственных назначений у пациентов старше 65 лет с ФП и ХБП на предмет соответствия критериям STOP / START и шкале антихолинергической нагрузки (АХН). Автором обнаружено, что в больше половине случаев (53% и 60% при ФП и ХБП С3а и при ФП и ХБП С3б-4 соответственно) присутствовали потенциально не рекомендованные, но назначенные лекарственные средства (STOPP-критерии), и почти у всех пациентов (100% и 96% случаев соответственно) в листах назначений отсутствовали лекарственные средства, которые рекомендованы пожилым пациентам (START-критерии). Также подавляющему большинству пациентов с ФП и ХБП С3-С4 стадии - 94,9% в первой и 86,6% во второй группе был назначен хотя бы один препарат с антихолинергической нагрузкой. Из всех препаратов с антихолинергической нагрузкой наиболее часто назначались препараты с 1 баллом, преимущественно препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы (метопролол, фуросемид, изосорбида динитрат, дигоксин, варфарин).

На втором этапе исследования автором впервые проведена оценка сопутствующих заболеваний, показателей СМАД, когнитивного и психического статуса, у пациентов с ХБП и ФП во взаимосвязи с риском кровотечений, и выявлено, 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 мониторирования и не было взаимосвязано со стадией ХБП (С3а, С3б, С4), уровнем креатинина в сыворотке крови и СКФ.

В данном исследовании впервые произведена оценка уровня экскреции маркеров подоцитарного повреждения (нефрин) и маркеров тубулоинтерстициального повреждения почечной ткани (NGAL, KIM-1) во взаимосвязи с риском кровотечений и обнаружено, что пациенты с ФП и ХБП С3-4 с наличием кровотечений имели более высокий уровень нефрина в моче ($p=0,049$) по сравнению с пациентами без кровотечений.

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.

· Научная новизна работы и ее практическая значимость изложены четко в соответствующих разделах диссертации, выглядят достаточно убедительно.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

На основании результатов проведенного исследования у пациентов с ФП и ХБП С3-4 выделен комплекс клинических, лабораторных и генетических маркеров, ассоциированный с наличием кровотечений на фоне приема апиксабана, что вносит важный вклад в алгоритм ведения пациентов с ФП и ХБП. Подтверждена возможность использования оценки уровня нефрина в моче в качестве прогностического маркера кровотечений у больных с ФП и ХБП.

В ходе исследования была подтверждена необходимость анализа лекарственной терапии у пациентов с ФП и ХБП на предмет соответствия критериям START / STOPP и шкале АХН.

Также была показана низкая информативность фармакогенетического тестирования по полиморфным маркерам генов *ABCB1* (rs2032582, rs1045642,

rs1128503), *CYP3A5* 6986A>G (rs776746) и *CYP3A4* (rs35599367) в качестве прогностического предиктора риска 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. Автором самостоятельно проводился анализ научной литературы по тематике диссертации. 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, их отбор в исследование и динамическое наблюдение на протяжении всего исследования, автором самостоятельно выполнялся сбор и подготовка биоматериала для дальнейших лабораторных исследований, автор принимал непосредственное участие в проведении лабораторных, фармакокинетических и фармакогенетических исследований. Автор самостоятельно выполнял СМАД у всех включенных пациентов. На основании полученных результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований автором самостоятельно была разработана и сформирована база данных. Автором лично 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 публикациях, и внедрены в клиническую практику и программы повышения квалификации врачей-терапевтов и клинических фармакологов. Автор лично подготовил текст диссертации, лично докладывал результаты исследования на научно-практических конференциях.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов

Полученные результаты рекомендуется использовать в терапевтических, нефрологических, кардиологических и гериатрических отделениях стационаров,

оказывающих помощь пациентам с фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек. Предложенные в настоящей работе методы могут быть рекомендованы для выявления подгруппы пациентов с повышенным риском кровотечений и определения тактики ведения пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3-4, получающих антикоагулянтную терапию апиксабаном. Рекомендации возможно включать в учебно-методический процесс обучения 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 - 180 историй болезни, 2 этап исследования - 142 пациента), полнотой современного клинического, лабораторного и инструментального исследования (использование комплекса современных клинических (оценка риска развития инсульта и системных тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc, оценка риска кровотечений по шкале HAS-BLED, оценка когнитивных функций (Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCa), краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС), тест последовательных соединений, тест вербальных ассоциаций (литеральные и категориальные ассоциации), тест запоминания 10 слов, тест словесно-цветовой интерференции, тест Струпа), оценка психического статуса (шкала Гамильтона для оценки депрессии, шкала тревоги Бека), оценка качества жизни с помощью анкеты качества жизни (SF-36), оценка полиморбидности с помощью индекса коморбидности Чарлсон, лабораторных (соотношение альбумин/креатинин, определение маркеров поражения почек — нефрина, NGAL, KIM-1 в утренней порции мочи, генотипирование по полиморфным маркерам генов (ABCВ1, СУР3А5, СУР3А4) (с применением метода полимеразной цепной реакции с аллельспецифической гибридизацией), фенотипирование и определение остаточной концентрации апиксабана в крови) и инструментальных (СМАД)

методов исследований, соответствующих поставленным цели и задачам.), необходимой длительностью периода наблюдения (16 недель). 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 на всероссийских, международных и региональных конгрессах, съездах и научно-практических конференциях. Как итог проведенного исследования диссертантом представлены обоснованные и достоверные положения, выводы, практические рекомендации, которые были внедрены в клиническую практику.

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

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 186 страницах машинописного текста, иллюстрирована 7 рисунками и 82 таблицами. Состоит из введения, 5 глав (обзор литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов и обсуждения полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, 9 приложений (опросники и шкалы) и библиографического списка использованной литературы, содержащего 323 источников, из которых 20 отечественных и 303 зарубежных.

Автореферат полностью соответствует материалу, изложенному в работе.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах

Основное содержание диссертационной работы и ее результатов полностью отражено в 4 статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных

ВАК Минобрнауки РФ, из них 2 в научном издании, входящем в базу данных SCOPUS.

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

Таким образом, диссертация Батюкиной Светланы Владимировны «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 по специальностям: 3.3.6. - Фармакология, клиническая фармакология, 3.1.18. – Внутренние болезни, является научно-квалификационной работой, содержащей решение научной задачи – разработка персонализированного подхода к оценке безопасности апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек, имеющей существенное значение для медицины.

Работа решает поставленную цель, выводы сформулированы четко, соответствуют поставленным задачам. Актуальность темы, значительный объем наблюдений, новизна полученных данных и их высокая научно-практическая значимость позволяют считать, что диссертация Батюкиной Светланы Владимировны «Персонализированный подход к оценке безопасности апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в сочетании с хронической болезнью почек» соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 26.05.2020 г. № 751), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.3.6. - Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), 3.1.18. – Внутренние болезни (медицинские науки).

