

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Дубининой Анны Владимировны на тему «Персонализация антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.20 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.

Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальностям

3.1.18. Внутренние болезни,

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Учитывая общемировой неуклонный рост распространенности сердечно-сосудистых заболеваний, проблема оптимизации баланса эффективности-безопасность антитромботической терапии остаётся весьма актуальной и для России, в особенности для пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром, поскольку подобный фенотип коморбидности требует назначения длительной как антикоагулянтной, так и антиагрегантной терапии. Несмотря на наличие современных рекомендаций и появление новых лекарственных препаратов, остаются нерешёнными вопросы персонализированного выбора антикоагулянтов, особенно у пациентов с сочетанной патологией. Одной из ключевых проблем антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и острым коронарным синдромом является высокий риск развития кровотечений, прежде всего у пожилых лиц и больных с полиморбидной патологией. Данный вопрос требует многофакторного подхода с тщательным подбором дозы препаратов, регулярным мониторингом состояния пациента, а также учетом межлекарственных взаимодействий в условиях широко распространенной полипрагмазии при наличии коморбидной патологии. Разработка стратегий минимизации риска геморрагических осложнений и улучшение системы контроля за пациентами, принимающими антитромботические препараты, по-прежнему остаются приоритетными направлениями в клинической практике и перспективным подходом здесь служит использование возможностей фармакогенетики как инструмента персонализации лечебной тактики.

Принимая во внимание данные факты, диссертационное исследование Дубининой Анна Владимировны, посвященное совершенствованию профиля безопасности антикоагулянтной терапии на основе клинических параметров и фармакогенетических биомаркеров является актуальным как с научной, так и с практической точки зрения.

На основании анализа автореферата можно утверждать, что научная новизна и практическая значимость исследования не вызывают сомнений. На первом этапе среди пациентов в возрасте 65 лет и старше с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, в том числе с перенесенным инфарктом миокарда, был проведен анализ лекарственных назначений с применением STOPP/START-критериев. Автором выявлена широкая распространенность нерекондуемых, но используемых лекарственных средств, и рекомендуемых, но отсутствующих в назначениях, препаратов. Кроме того, проведен анализ критериев в кардиологическом отделении одного и того же учреждения с разницей в четыре календарных

года: обнаружена благоприятная динамика в аспекте надлежащего использования фармакотерапии у данной категории пациентов в виде статистически значимого уменьшения количества STOPP и START критериев, а также более широкого использования таких групп препаратов как антикоагулянты и статины, при сравнительном анализе лекарственных назначений. На втором этапе у пациентов с фибрилляцией предсердий и перенесенным острым коронарным синдромом, находящихся на двойной антитромботической терапии, проведена оценка геморрагических осложнений как на ретроспективном этапе, так и за период наблюдения. Выявлено, что полипрагмазия в варианте назначения более 10 препаратов одновременно статистически значимо ассоциирована с наличием кровотечений, так же как и ряд клинико-лабораторных факторов: уровень гемоглобина, анемия, заболевания щитовидной железы в анамнезе и прием левотироксина. Проведен сравнительный анализ структурно-функциональных изменений сердца у пациентов с ФП и перенесенным ОКС в зависимости от формы фибрилляции предсердий: установлено, что индекс объема левого предсердия, усредненный стрейн левого предсердия, усредненная скорость стрейна левого предсердия, глобальный продольный стрейн левого желудочка (по абсолютному значению) и глобальный циркулярный стрейн левого желудочка (по абсолютному значению) были статистически значимо ниже в группе пациентов с постоянной в отличие от пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий. В данной когорте пациентов выполнено фармакогенетическое тестирование по полиморфным вариантам генов *ABCB1*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2J2*, *CYP2C19*, а также определена остаточная равновесная концентрация апиксабана, ривароксабана и клопидогрела. Впервые установлено, что носители генотипа *TC* по полиморфному варианту rs1128503 гена *ABCB1* имели статистически значимо более высокие $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ ривароксабана, чем носители генотипов *TT* и *CC*. По результатам фармакокинетического анализа выявлено, что $C_{min,ss}$ клопидогрела была статистически значимо выше в группе пациентов с кровотечениями в анамнезе, чем у пациентов без кровотечений.

Таким образом, работа представляет собой комплексное исследование различных аспектов коморбидной патологии у пациентов с ФП и ИБС, включая влияние на эхокардиографические параметры, лабораторные биомаркеры и риски развития геморрагических осложнений. Исследование имеет высокую научно-практическую значимость, а последовательный двухэтапный дизайн, должный объем выборки, современные и корректные методы статистического анализа подтверждают достоверность и обоснованность полученных результатов и сделанных автором выводов.

Цель проведенной работы полностью соответствует выбранной теме. Задачи в полной мере раскрывают цель исследования. Полученные в диссертации результаты и выводы основаны на достаточном объеме клинического материала соответствуют поставленным цели и задачам. Работа соответствует паспорту специальностей 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки) и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

По материалам исследования автором опубликовано 11 работ, в том числе 5 научных статей в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 3 иные публикации по теме диссертационного исследования и 3 публикации в сборниках материалов научных конференций.

Автореферат Дубининой А.В. написан академичным литературным языком, оформлен в соответствии с принятыми стандартами и по содержанию полностью соответствует основным положениям диссертации. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению автореферата нет.

Таким образом, диссертационное исследование Дубининой Анны Владимировны на тему «Персонализация антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научно-практической задачи в виде повышения безопасности антикоагулянтной терапии путем персонализации лечения ривароксабаном и апиксабаном у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром и находящихся на двойной антитромботической терапии, на основе клинических параметров, лабораторных и фармакогенетических маркеров, и соответствует полностью требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г., приказом №1085/Р от 10 июля 2025 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Дубинина Анна Владимировна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Доктор медицинских наук (3.1.20. Кардиология),
руководитель отдела фундаментальных
и клинических проблем тромбоза
при неинфекционных заболеваниях
ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России



Явелов Игорь Семенович

Подпись д.м.н. И.С. Явелова заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России,

к.м.н.



Поддубская Елена Александровна

« 14 » сентября 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 101990 г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр.3;
Тел.: 8 (495) 623-86-36, e-mail: gnicpm@gnicpm.ru