

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора,
заведующего кафедрой общей и клинической фармакологии федерального
государственного автономного образовательного учреждения высшего образования
«Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»
Зырянова Сергея Кенсариновича на диссертацию Дубининой Анны Владимировны
на тему «Персонализация антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией
предсердий, перенесших острый коронарный синдром», представленную на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям
3.1.18. Внутренние болезни и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертационного исследования

Актуальность темы связана с изучением безопасности двойной антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром, и обусловлена несколькими важными факторами. Во-первых, фибрилляция предсердий и острый коронарный синдром остаются одними из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, влияющих на исходы пациентов, что обуславливает необходимость поиска новых подходов к оптимизации терапии и стратификации рисков. Во-вторых, широкое применение прямых оральных антикоагулянтов – апиксабана и ривароксабана – в составе длительной двойной антитромботической терапии у пациентов с сочетанием этих патологий требует особого внимания, ввиду закономерного роста числа геморрагических осложнений, способных нести существенное бремя неблагоприятных, вплоть до фатальных, событий. При этом существующие клинические шкалы (HAS-BLED и др.) или отдельные факторы в данной коморбидной группе на настоящий момент не обеспечивают надёжной стратификации геморрагического риска.

В связи с этим, перспективным направлением является изучение генетических факторов, в частности полиморфных вариантов генов *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2J2*, *ABCB1*, потенциально влияющих на фармакокинетику апиксабана и ривароксабана и ассоциированных с риском кровотечений. Учёт особенностей российской популяции – распространённости факторов риска, этнической, демографической составляющей – требует разработки адаптированных персонализированных подходов. Однако на сегодня ограничены данные об ассоциации фармакогенетических или фармакокинетических параметров с геморрагическими осложнениями на фоне двойной антитромботической

терапии. Кроме того, активный поиск ряда лабораторных маркеров системного воспаления, фиброза и повреждения миокарда на предмет потенциальных взаимосвязей с кровотечениями имеет широкую перспективу для дальнейшего совершенствования системы мониторинга пациентов.

Таким образом, диссертационное исследование, направленное на оценку вклада клинических, лабораторных, фармакогенетических маркеров в развитие кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий и острым коронарным синдромом, получающих апиксабан или ривароксабан, характеризуется несомненной актуальностью и передовым подходом к решению проблемы.

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

В диссертации четко поставлена цель и сформулированы задачи исследования, направленные на оценку безопасности апиксабана и ривароксабана в составе двойной антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром.

Обоснованность полученных результатов обусловлена достаточным количеством пациентов, включенных в исследование (1 этап - 767 историй болезни, 2 этап исследования - 105 пациентов), а их описание логично и последовательно. Для обработки полученных данных были применены корректные методы статистического анализа (включая линейный регрессионный и логистический регрессионный анализ) и современное программное обеспечение (IBM SPSS Statistics Base 27.0), что определило достоверность полученных результатов.

Достаточный объем выборки и всесторонний анализ позволил сделать аргументированные и обоснованные выводы, составить практические рекомендации, базирующиеся на полученных результатах. 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 и международных конгрессах, в виде 9 докладов.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Научная новизна диссертационного исследования А.В. Дубининой не вызывает сомнений, поскольку автором впервые выполнено комплексное изучение возможностей совершенствования профиля безопасности двойной антитромботической терапии, основанной на апиксабана/ривароксабана, посредством систематизированного исследования клинических, демографических, лабораторных, фармакогенетических факторов, а также роли структурно-функционального ремоделирования миокарда. Важно отметить, что в рамках исследования данные факторы изучались во взаимосвязи между собой и проводилась как ретроспективная оценка геморрагических событий, так и проспективный анализ, что безусловно отличает новизну методологического подхода и ценность полученных результатов.

Впервые в рассматриваемой когорте установлена ассоциация полиморфного варианта rs1128503 гена *ABCB1* с фармакокинетикой ривароксабана: носительство генотипа *ТС* статистически значимо сопровождается более высокими равновесными остаточными концентрациями препарата по сравнению с генотипами *ТТ* и *СС*. Также впервые показано, что остаточная равновесная концентрация клопидогрела достоверно выше у пациентов с геморрагическими осложнениями в анамнезе, чем у пациентов без таковых, что указывает на потенциальную прогностическую значимость терапевтического лекарственного мониторинга клопидогрела в рамках стратегии персонализированной антитромботической терапии. Ассоциация с кровотечениями также была выявлена для ряда других факторов: уровень гемоглобина, анемия, заболевания щитовидной железы в анамнезе и прием левотироксина.

Автором впервые в когорте пациентов 65 лет и старше с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, проведён комплексный анализ фармакотерапии, в том числе на соответствие критериям STOPP/START, а также сравнительная оценка терапевтических подходов в кардиологическом отделении одного учреждения в два временных периода (2018–2019 гг. и 2022–2023 гг.) и выявлена положительная динамика в аспекте оптимизации лекарственных назначений.

Достоверность полученных автором результатов обосновывается использованием современного клинического, лабораторного (генотипирование по полиморфным вариантам генов *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2J2*, *ABCB1*, *CYP2C19* с применением метода полимеразной цепной реакции с аллельспецифической гибридизацией; определение остаточной равновесной концентрации апиксабана, ривароксабана и клопидогрела) и

инструментального (эхокардиография с использованием технологии speckle tracking) исследований.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Результаты диссертационного исследования имеют высокую научно-практическую значимость. С научной точки зрения найденные взаимосвязи концентрации препаратов и изученных полиморфизмов вносят вклад в дальнейшее развитие персонализированных стратегий терапии апиксабаном/ривароксабаном и клопидогрелом в составе комбинированной терапии. Также как и комплекс лабораторных биомаркеров (высокочувствительного С-реактивного белка, тропонина Т, тропонина I, галектина-3, трансформирующего фактора роста $\beta 1$) проанализированный в группах по полу, возрасту и форме фибрилляции предсердий расширяет данные об их концентрациях и взаимосвязях с параметрами эхокардиографии, что в дальнейшем может способствовать разработке более точных диагностических алгоритмов ассоциированных состояний с учётом гендерно-возрастных особенностей и клинико-лабораторных предикторов ремоделирования миокарда.

Практическая значимость заключается в рекомендации отказа от рутинного фармакогенетического скрининга по полиморфным вариантам генов *ABCB1* (rs1045642, rs2032582, rs1128503), *CYP3A5* (rs776746), *CYP3A4* (rs35599367), *CYP2J2* (rs890293) для расчета индивидуального риска кровотечений при приеме апиксабана/ривароксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром, так как в настоящий момент убедительных данных об их влияние на кровотечения не получены. Это позволяет сконцентрировать внимание клинициста на динамическом клиническом и лабораторном мониторинге пациентов, получающих двойную антитромботическую терапию, и избежать необоснованных экономических затрат и временных ресурсов. С другой стороны, автором рекомендуется углубленное обследование пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром, с проведением спекл-трекинг эхокардиографии, что повышает точность оценки структурно-функционального состояния миокарда для дифференцированного подхода к назначению дополнительных диагностических и лечебных мероприятий.

Таким образом, полученные А.В. Дубининой результаты имеют комплексный характер и могут быть использованы как в научно-исследовательской работе, так и в образовательном процессе, и в практической деятельности.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки): п. 2. Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований; п. 3. Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов Обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов; п. 4. Изучение механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов воздействия; п. 5. Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов; 8. Совершенствование методов персонализации лечения и профилактики на основе внедрения пациент-ориентированного подхода в клиническую практику.

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки): п. 8. Исследование фармакодинамики лекарственных средств в клинике, включая оценку чувствительности возбудителей, вызывающих различные заболевания у человека, к химиопрепаратам; п. 10. Проведение фармакогенетических исследований; п. 16 Изучение научных подходов к совершенствованию системы фармаконадзора. Мониторинг безопасности лекарственных средств, разработка методов их профилактики и коррекции; п. 18. Фармакоэпидемиологические (ретроспективные и проспективные) исследования, включая изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний; п. 20. Разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности).

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По результатам исследования автором опубликовано 11 работ, в том числе 5 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ 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 международных и всероссийских научных конференций (из них 3 зарубежные конференции).

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация выполнена по общепринятому плану, написана корректно, хорошо иллюстрирована. Диссертационная работа изложена на 297 страницах, 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 385 наименований (36 русскоязычных, 349 иностранных), и четырех приложений.

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 литературы подробно освещены действующие современные подходы к прогнозированию кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий и острым коронарным синдромом, находящихся на комбинированной антитромботической терапии, и подробно описаны основные достижения современной медицины в области изучения маркеров кровотечений.

Во второй главе автор описывается дизайн исследования, дает исчерпывающую характеристику обследованных лиц, применявшихся методов обследования и статистической обработки данных. Все методы и дизайн исследования являются современными и отвечают поставленной цели и задачам исследования. Количество пациентов, представленных в исследовании, достаточно для статистической обработки материала.

Главы результатов исследования и их обсуждения содержат подробную информацию об этапах проводимого исследования, хорошо иллюстрированы таблицами, что улучшает восприятие текста и результатов. В третьей главе автором изложен анализ структуры сопутствующих заболеваний и лекарственных назначений у пациентов старше 65 лет с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, включенных в исследование на 1 этапе.

Четвертая и пятая главы содержат результаты второго этапа исследования. Автором детально изложены аспекты геморрагических осложнений на фоне применения комбинированной антитромботической терапии, в частности, приведена подробная структура кровотечений по данным ретро- и проспективного анализа, описаны найденные взаимосвязи с клиническими параметрами, лабораторными маркерами, со значениями эхокардиографических параметров в зависимости от наличия кровотечений. Кроме того, изложены результаты эхокардиографического исследования с применением методики speckle tracking. Обращает внимание систематизированное и логичное представление результатов фармакогенетического тестирования в связи со значениями фармакокинетики апиксабана, ривароксабана и клопидогрела у обследованных пациентов, а также оценка возможной их взаимосвязи с развитием кровотечений на ретро- и проспективном этапе.

В обсуждении автором подробно проанализированы результаты исследования, приводится их сопоставление с имеющимися литературными данными.

Выводы и практические рекомендации, сделанные по результатам диссертационной работы, отражают решение поставленных цели и задач.

В диссертации использован хороший научный стиль изложения материала.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

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

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Принципиальных замечаний по диссертационному исследованию нет. Имеется минимальный объем стилистических погрешностей, не влияющих на итоговую оценку выполненной работы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Дубининой Анны Владимировны на тему «Персонализация антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является самостоятельной, завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной

задачи – выявление клинических, лабораторных, фармакогенетических и фармакокинетических факторов, влияющих на безопасность двойной антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром, что имеет важное научно-практическое значение для терапии, фармакологии и клинической фармакологии.

Диссертационная работа полностью соответствует 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 и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология), профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»



Зырянов Сергей Кенсариневич

« 26 » августа 2026 года

Подпись доктора медицинских наук, профессора Зырянова Сергея Кенсариновича заверяю:

Ученый секретарь

Ученого совета Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», кандидат фармацевтических наук, доцент



Максимова Татьяна Владимировна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы». 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6. Тел.: +7 (499) 936-87-87. E-mail: rudn@rudn.ru