УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

кандидат медицинских наук, доцент

_____ Бутнару Д.В.

«31» 03 2021 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

на основании решения заседания кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Диссертация «Комбинированная антитромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром: эффективность и безопасность» выполнена на кафедре кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Батурина Ольга Александровна, 1992 года рождения, гражданство РФ, окончила ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава

России (Сеченовский Университет) в 2015 году по специальности «лечебное дело».

В 2017 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 14.01.05 – кардиология. Отчислена из аспирантуры в 2020 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана 14 мая 2021 года в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

В настоящее время Батурина Ольга Александровна работает в городской клинической больнице №1 имени Н.И. Пирогова.

Научный руководитель:

Андреев Денис Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

Сычев Дмитрий Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, ректор ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Комбинированная антитромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром: эффективность и безопасность», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 –

кардиология и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, принято следующее заключение:

• Оценка выполненной соискателем работы

Автором проделана большая работа по клиническому исследованию, выполнению основных этапов исследования, подготовке публикаций и текста диссертации. Диссертационная работа Батуриной Ольги Александровны «Комбинированная антитромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром: эффективность и безопасность» является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям;

• Актуальность темы диссертационного исследования

Актуальность работы обусловлена тем, что фибрилляция предсердий регистрируется у 7−15% пациентов с острым коронарным синдромом, что требует назначения комбинированной антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, при этом значительно увеличивается риск геморрагических осложнений. Для снижения вероятности развития кровотечений, помимо влияния на модифицируемые факторы риска геморрагических осложнений, предложена оценка фармакокинетических параметров прямых пероральных антикоагулянтов, в том числе, полиморфизмов ряда генов, участвующих в абсорбции и элиминации прямых пероральных антикоагулянтов, потенциально влияющих на фармакокинетику препаратов. В Российской Федерации не проводились проспективные исследования, посвященные особенностям течения фибрилляции предсердий и изучению антитромботической терапии при остром коронарном синдроме. Фармакогенетические аспекты терапии прямыми пероральными антикоагулянтами остаются малоизученным вопросом: так, в исследовании RE-LY было продемонстрировано снижение остаточной концентрации дабигатрана на 15% и риска геморрагических осложнений на 27% у

носителей полиморфизма rs2244613 гена CES1. При оценке влияния полиморфного маркера rs4148738 гена ABCB1, было обнаружено, что у носителей АА генотипа максимальная равновесная концентрация апиксабана была значительно выше, чем у носителей G аллеля. У пациентов с тромбозом глубоких вен выявлена достоверная взаимосвязь между активностью CYP3A4, минимальной и пиковой равновесными концентрациями ривароксабана в плазме крови. Изучение фармакокинетических параметров у пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих ривароксабан, ранее не проводилось. Изучение фармакокинетических параметров прямых пероральных антикоагулянтов и фармакодинамических параметров антиагрегантов у пациентов с фибрилляцией предсердий и острым коронарным синдромом не проводилось. Изучение фармакогеномики прямых пероральных антикоагулянтов представляет собой перспективную задачу для повышения безопасности комбинированной антитромботической терапии;

• **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автор участвовал во всех этапах исследования: разработке дизайна исследования, постановке целей и задач исследования, анализе литературных данных по теме диссертации, наборе участников исследования, наблюдении за участниками в течение 12 месяцев, заборе крови для лабораторных исследований, определении остаточной реактивности тромбоцитов, проведении фармакокинетических и фармакогенетических исследований. Автор самостоятельно проводил статистическую обработку полученных данных, написание тезисов, научных статей и всех глав диссертации. Вклад автора является определяющим в проведении диссертационной работы;

• **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Все полученные диссертантом данные достоверны, базируются на большом объеме клинического материала. Протокол обследования и наблюдения за пациентами соответствует цели и задачам исследования.

Результаты исследования научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом;

• Научная новизна результатов проведенных исследований

Впервые в Российской Федерации в ходе проспективного исследования изучены особенности назначения антитромботической терапии в стационарных условиях, оценена частота геморрагических и ишемических событий при приеме комбинированной антитромботической терапии у данной группы пациентов на протяжении 12-месячного наблюдения. Впервые изучена концентрация ривароксабана и остаточная реактивность тромбоцитов у пациентов с фибрилляцией предсердий и острым коронарным синдромом. Впервые продемонстрировано, что полиморфные маркеры C3435T и rs4148738 гена ABCB1, гены CYP3A5, CYP2C19*2, CYP2C19*17 не оказывают влияние на фармакокинетику ривароксабана;

• Практическая значимость проведенных исследований

В работе на большом клиническом материале приведены актуальные данные по распространенности фибрилляции предсердий у пациентов с острым коронарным синдромом в Российской Федерации, в том числе описана частота впервые зарегистрированной фибрилляции предсердий и сроки ее развития. Полученные данные о высокой частоте повторных ишемических событий, превалирующей над геморрагическими осложнениями, у больных с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром, следует учитывать при назначении антикоагулянта в составе комбинированной антитромботической терапии. Выявленные предикторы кровотечений могут быть использованы у пациентов высокого риска геморрагических осложнений, получающих комбинированную терапию клопидогрелом и ривароксабаном, для персонализации антитромботической терапии;

• Ценность научных работ соискателя ученой степени

Данные, полученные по результатам проведенного исследования, могут быть использованы для персонализации антитромботической терапии у

пациентов с фибрилляцией предсердий и острым коронарным синдромом, что представляет несомненную ценность;

• **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Результаты исследования используются в работе кардиологического отделения для больных инфарктом миокарда Клиники кардиологии Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), в учебном процессе на кафедре кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), а также на кафедре клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала ФГБУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» Минздрава России;

• **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Исследование в рамках диссертационной работы «Комбинированная антитромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром: эффективность и безопасность» одобрено на заседании Локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) от 17.01.2018 г.;

• **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертационная работа на соискание ученой степени кандидата медицинских наук соответствует специальностям 14.01.05 – кардиология и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология;

• **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 7 работ, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных

изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (из них 1 статья в зарубежном научном издании, индексируемом Scopus), 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России[1] (не менее 2):

1) Батурина О.А., Андреев Д.А., Ананичева Н.А., Гиляров М.Ю., Сычев Д.А., Сыркин А.Л., Щекочихин Д.Ю. Распространенность фибрилляции предсердий при остром коронарном синдроме и особенности назначения пероральных антитромботических препаратов // Кардиология. 2019. №1 (59). С. 40-48.

2) Sychev DA, Baturina OA, Mirzaev KB, Rytkin E, Ivashchenko DV, Andreev DA, Ryzhikova KA, Grishina EA, Bochkov PO, Shevchenko RV. CYP2C19*17 May Increase the Risk of Death Among Patients with an Acute Coronary Syndrome and Non-Valvular Atrial Fibrillation Who Receive Clopidogrel and Rivaroxaban // Pharmacogenomics and Personalized Medicine. 2020. №13. P. 29—37.

3) Батурина О.А., Андреев Д.А., Сычев Д.А., Меситская Д.Ф., Андранович С.В., Бабакова Н.А., Суворов А.Ю. Реестр пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий, принимающих ривароксабан. Результаты наблюдения // Кардиология. 2021. № 6 (61). С.52-58.

в иных изданиях:

1) Федина Л.В., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А., Батурина О.А., Рыткин Э., Иващенко Д.В., Андреев Д.А., Рыжикова К.А., Гришина Е.А., Бочков П.О., Шевченко Р.В. Влияние носительства клинически значимых аллельных

[1] С 1 июля 2021 года будут действовать требования, изложенные в п.20 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской федерации (Сеченовский Университет).

вариантов генов CES1, PON1, ABCG2, CYP4F2, CYP3A4, IGTB3, P2Y12, PEAR1, B4GALT2 на антиагрегантное действие клопидогрела и клинические исходы пациентов с ОКС и фибрилляцией предсердий. //Фармакогенетика и фармакогеномика. 2020. №2. С. 19-20.

2) Батурина О.А., Андреев Д.А., Чашкина М.И. Регистр пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляций предсердий. Результаты годового наблюдения // Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов 2020. Казань, 29 сентября – 1 октября 2020. С. 124.

3) Батурина О.А., Андреев Д.А., Сыркин А.Л. Особенности назначения антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и острым коронарным синдромом // Сборник тезисов XIV международного конгресса «КАРДИОСТИМ». Санкт-Петербург, 27 – 29 февраля 2020. С. 7.

4) Батурина О.А., Андреев Д.А., Чашкина М.И. Приверженность пациентов к комбинированной антитромботической терапии // Тезисы IX Евразийского конгресса кардиологов. Москва, 24 – 25 мая 2021. С. 32.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) XIV международном конгрессе «КАРДИОСТИМ» (Санкт-Петербург, 2020),

2) Российском национальном конгрессе кардиологов (Казань, 2020).

3) IX Евразийском конгрессе кардиологов (Москва, 2021)

Диссертация соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 31.01.2020 г. № 0094/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Батуриной Ольги Александровны «Комбинированная антитромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром: эффективность и безопасность» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 – кардиология и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Заключение принято на совместном заседании кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой кардиологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Присутствовало на заседании 25 чел.

Результаты голосования: «за» – 25 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 4 от 30.04.2021 г.

Председательствующий на заседании
доктор медицинских наук, профессор
кафедры кардиологии, функциональной и
ультразвуковой диагностики Института
клинической медицины имени Н.В.
Склифосовского ФГАОУ ВО Первый
МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава
России (Сеченовский Университет) _____ Полтавская М.Г.