

## **ОТЗЫВ**

### **официального оппонента**

**доктора медицинских наук (14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология) Шаталовой Ольги Викторовны на диссертацию Батуриной Ольги Александровны на тему: «Комбинированная антитромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром: эффективность и безопасность», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.001.05 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 Кардиология, 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.**

### **Актуальность темы исследования**

На сегодняшний день фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее распространенных в популяции нарушением ритма сердца и часто (до 15%) сопутствует острому коронарному синдрому (ОКС). Широкая распространенность в популяции сочетания ФП и ОКС приводит к увеличению риска геморрагических осложнений. Остается масса спорных моментов по тактике медикаментозной терапии у данной группы больных, особенно это касается применения антикоагулянтных и антиагрегантных препаратов. У пациентов с ФП препаратами выбора в составе комбинации являются прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) в виду отсутствия необходимости рутинного мониторинга.

Изучение полиморфизма генов, вероятно влияющих на фармакокинетику ПОАК, потенциально способно внести вклад в повышение безопасности комбинированной антитромботической терапии у больных с ФП и ОКС. Крайне важно отметить, что до настоящего времени отсутствовали исследования, посвященные изучению влияния фармакогенетики и фармакокинетики на

эффективность и безопасность терапии ривароксабаном у пациентов с ФП в российской популяции.

Таким образом, учитывая выше изложенное, актуальность диссертационной работы Батуриной О.А. «Комбинированная антитромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром: эффективность и безопасность» не вызывает сомнений.

### **Научная новизна исследования**

В диссертационной работе приведены результаты по распространенности ФП у пациентов с ОКС, в том числе впервые выявленной формы, и особенностям назначения антитромботической терапии, полученные в ходе проспективного исследования в РФ.

В рамках диссертации впервые проведено исследование остаточной равновесной концентрации ривароксабана, остаточной реактивности тромбоцитов, а также полиморфизмов генов ABCB1, CYP3A5, CYP2C19\*2, CYP2C19\*3, CYP2C19\*17 у пациентов с ФП и ОКС. Выявлено, что изучаемые полиморфизмы не оказывают влияния на фармакокинетические параметры ривароксабана. Автором впервые отмечено, что шанс развития больших, малых и требующих медицинского внимания кровотечений у пациентов с ФП и ОКС повышают уровень остаточной реактивности тромбоцитов, уровень остаточной равновесной концентрации, а также наличие полиморфизма ABCB1C rs418738.

### **Научно-практическая значимость исследования**

В диссертационной работе представлены данные о высокой частоте повторных ишемических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий и ОКС, которые превосходят частоту геморрагических осложнений, что необходимо принимать во внимание при назначении антитромботической терапии. Полученные данные позволили сформулировать практические рекомендации по использованию фармакодинамического (определение остаточной реактивности тромбоцитов), фармакокинетического (определение

остаточной равновесной концентрации ривароксабана) и фармакогенетического (определение полиморфизма ABCB1C rs418738) тестирования у больных высокого геморрагического риска с ФП и ОКС для персонализации антитромботической терапии.

Полученные диссертантом результаты вносят значимый вклад в развитие кардиологии, что подкрепляется включением данных диссертационной работы в учебный процесс 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).

#### **Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Результаты диссертационной работы Батуриной О.А. получены на достаточной по объему выборке (2206 пациентов с ОКС, из них 485 пациентов с ФП) с применением современных методов и методических подходов, соответствующих поставленным задачам. Для стратификации рисков и расчета показателей фильтрационной функции почек использованы актуальные на момент проведения исследования шкалы и формулы. Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации основаны на результатах исследования, достоверность которых подтверждается экспериментальным материалом, анализом литературы, адекватной статистической обработкой полученных результатов. Основные положения работы докладывались на различных профильных конференциях. По материалам исследования опубликовано 4 работы, в том числе 3 – в рецензируемых журналах, определенных перечнем ВАК РФ.

#### **Содержание диссертации и ее завершенность**

Диссертация Батуриной О.А. выполнена в соответствии с требованиями ВАК РФ и изложена на 115 страницах машинописного текста, иллюстрирована 14 рисунками и 20 таблицами. Работа состоит из введения, четырех глав, включая

обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований и обсуждения, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы, включающего 115 источников, в том числе 105 зарубежных.

Раздел «Введение» содержит обоснования актуальности проведенного исследования, степень разработанности проблемы, цель и задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы подробно изложена эпидемиология ФП и ОКС, детально рассмотрена проблема выбора антитромботической терапии, обсуждены немногочисленные работы, посвященные изучению влияния носительства определенных генетических полиморфизмов на риски развития геморрагических и тромбоэмболических событий, обозначены нерешенные на сегодняшний день вопросы в указанной области.

Во второй главе детально описаны материалы и методы: представлен дизайн исследования, приведены критерии включения, невключения и исключения из исследования, отражены лабораторные и инструментальные методы, выбранные для обследования больных. Приведены методы статистической обработки данных, которые представляются современными, информативными, соответствующими цели и задачам исследования.

В третьей главе изложены полученные результаты. Приведены подробные характеристики всех включенных в работу пациентов. Указаны результаты фармакодинамического, фармакогенетического и фармакокинетического исследований, в том числе выявлены факторы, влияющие на развитие геморрагических осложнений. Изложенный материал наглядно иллюстрирован.

В четвертой главе проводится обсуждение полученных результатов, их трактовка и сопоставление с современными данными отечественной и мировой литературы. Представленный в разделе анализ, последовательно и логично обобщая, связывает воедино полученные результаты.

Диссертация завершается выводами и практическими рекомендациями, которые логично вытекают из результатов работы, отражают поставленные

задачи, аргументированы и имеют научно-практическую значимость.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации и оформлен в соответствии с предъявляемыми требованиями.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет.

В плане научной дискуссии, хотелось бы задать автору следующие вопросы.

1. Чем обусловлен выбор прямого орального антикоагулянта ривароксабана в качестве приоритета перед другими в составе двойной и тройной терапии пациентам (назначен в 70,1% случаях)?
2. Обоснуйте назначение ривароксабана в составе комбинированной терапии в дозе 20 мг (вне инструкции).
3. В Вашем исследовании были пациенты с ХБП 3А-4 стадии. Какие ПОАК и какие дозы ПОАК были рекомендованы в данном случае?
4. В качестве изучаемых критериев безопасности антикоагулянтной терапии Вами изучен факт наличия/развития больших, малых и требующие медицинского внимания кровотечений. Какой классификацией кровотечений Вы пользовались в Вашем исследовании?

### **Заключение**

Диссертация Батуриной Ольги Александровны на тему «Комбинированная антитромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром: эффективность и безопасность», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 Кардиология, 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология является законченным научно-квалификационным трудом, содержащим решение важной научной задачи по оптимизации комбинированной антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и методическому уровню работа, имея важное теоретическое и практическое значение, 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)», утвержденным приказом ректора от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Батурина Ольга Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 Кардиология, 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

### Официальный оппонент

доктор медицинских наук (14.03.06 Фармакология,  
клиническая фармакология; медицинские науки),  
профессор кафедры клинической фармакологии и  
интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский  
государственный медицинский университет»  
Минздрава России



Шаталова Ольга Викторовна



«19» октября 2021г.

400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д.1  
+7 (8442) 38-50-05  
post@volgmed.ru