

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
и инновациям

ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России

к.м.н. Е.Ю. Хавкина



« 15 » мая 2026 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация «Персонализация антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром» по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) выполнена на кафедре терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

В период подготовки диссертации с 01 сентября 2023 г. и по настоящее время Дубинина Анна Владимировна является аспирантом кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси.

Дубинина Анна Владимировна в 2021 году с отличием окончила лечебный факультет ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности «Лечебное дело». С 2021 по 2023 гг. проходила подготовку в ординатуре по специальности «Терапия» на кафедре терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №20/106-24 от 9 декабря 2024 года выдана федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С 2024 года работает в должности врача-терапевта в ОАО «ЦКБ «РЖД-Медицина»» по настоящее время.

Научные руководители:

Гаврилова Наталья Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Мирзаев Карин Бадавиевич, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия 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 «Персонализация антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Дубининой Анны Владимировны на тему «Персонализация антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией

предсердий, перенесших острый коронарный синдром» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение проблем, имеющих существенное значение для медицинской науки: поиск факторов, ассоциированных с кровотечением (включая фармакокинетический и фармакогенетический анализ) у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром и находящихся на двойной антитромботической терапии. Полученные результаты согласуются с данными зарубежных и отечественных научных работ. Работа соответствует всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Исследование посвящено одной из наиболее клинически востребованных и методологически сложных проблем современной кардиологии и клинической фармакологии — оптимизации антитромботической терапии у пациентов с сочетанием фибрилляции предсердий и перенесенного острого коронарного синдрома, находящихся на двойной антитромботической терапии. Актуальность темы определяется высокой распространенностью фибрилляции предсердий в российской популяции, частым сочетанием данного нарушения ритма с ишемической болезнью сердца и острым коронарным синдромом, а также существенно более высокой частотой кровотечений при двойной антитромботической терапии по сравнению с монотерапией прямыми оральными антикоагулянтами. Потребность в разработке персонализированных подходов, способных снизить геморрагический риск без ущерба для антитромботической эффективности, признана мировым кардиологическим сообществом и отражена в актуальных Российский клинических рекомендациях и рекомендациях Европейского общества кардиологов.

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

Автор играл основную роль в выполнении данной работы на всех этапах. Автор самостоятельно проводил анализ научной литературы, посвященной

тематике диссертации. Автору принадлежит ведущая роль в разработке дизайна исследования, определения методологического подхода к решению поставленных задач и необходимых для этого инструментов (методов исследования). Автором лично проводился отбор пациентов в исследование, клинический осмотр пациентов, опрос пациентов с помощью специализированных шкал, сбор и подготовка биоматериала для лабораторного исследования, динамическое наблюдение пациентов в течение всего исследования.

На основании данных, полученных в результате клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования автором лично сформирована база данных. Статистическими методами обработки данных автором лично выполнен анализ и обобщение полученных результатов, были сделаны выводы и сформированы практические рекомендации. Автором подготовлены и опубликованы основные результаты работы в научных публикациях, и внедрены в клиническую практику и программы повышения квалификации врачей-терапевтов, врачей-кардиологов и клинических фармакологов. Автор лично подготовил текст диссертации, лично докладывал результаты исследования на научно-практических конференциях.

• **Степень достоверности результатов, проведенных соискателем ученой степени исследований**

Необходимая степень достоверности результатов получена благодаря включению в исследование достаточного числа пациентов (на первом этапе - 767 историй болезни, на втором этапе - 105 пациентов), а также применению современных клинических, лабораторных и инструментальных методов, адекватных поставленной цели и поставленным задачам. Все вышеуказанные методы были тщательно подобраны для достижения цели и задач диссертационного исследования. Обращает на себя внимание должная продолжительность периода наблюдения в проспективной части второго этапа исследования 16 недель, позволяющая корректно проанализировать геморрагические риски и оценить безопасность антитромботической терапии в

соответствии с predetermined задачами. Методы научного анализа соответствуют целям и задачам диссертации, а дизайн исследования соответствует всем требованиям доказательной медицины с четко сформулированными критериями включения и исключения, что дало возможность сформировать исследуемые группы для решения поставленных задач. Обработка полученных данных проводилась с применением обоснованных и адекватных поставленным цели и задачам статистических методов.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

В ходе настоящего исследования была установлена широкая распространенность нерекомендуемых, но используемых лекарственных средств, и рекомендуемых, но отсутствующих в назначениях, препаратов среди пациентов в возрасте 65 лет и старше с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, в том числе с перенесенным инфарктом миокарда. Обнаружена благоприятная динамика в аспекте надлежащего использования фармакотерапии у данной категории пациентов в виде статистически значимого уменьшения количества STOPP и START критериев при сравнительном анализе назначений в 2018-2019 гг. и в 2022-2023 гг. в кардиологическом отделении одного и того же учреждения.

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 и определен ряд факторов, ассоциированных с кровотечениями, возникшими за период наблюдения – ими являлись уровень гемоглобина, анемия, заболевания щитовидной железы в анамнезе и прием левотироксина.

Впервые исследована потенциальная взаимосвязь комплекса биомаркеров (высокочувствительного С-реактивного белка, индексы воспаления крови, высокочувствительного тропонина Т, высокочувствительного тропонина I, галектина-3, трансформирующего

фактора роста- $\beta 1$) с наличием кровотечений, а также проведен их анализ в группах в зависимости от формы фибрилляции предсердий, пола и возраста. Проведен сравнительный анализ структурно-функциональных изменений сердца в группах в зависимости от наличия кровотечений, формы фибрилляции предсердий, пола и возраста.

Выполнено фармакогенетическое тестирование по полиморфным вариантам генов *ABCB1*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2J2*, *CYP2C19*, а также определена остаточная равновесная концентрация апиксабана, ривароксабана и клопидогрела в крови у пациентов с фибрилляцией предсердий и перенесенным острым коронарным синдромом, находящихся на двойной антитромботической терапии. Впервые в данной когорте пациентов 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.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Практическая значимость работы обусловлена комплексным подходом в изучении пациентов с фибрилляцией предсердий и острым коронарным синдромом на двойной антитромботической терапии, включающей апиксабан или ривароксабан в сочетании с клопидогрелом. Высокий риск кровотечений в данной когорте открывает возможности реализации персонализированного подхода в терапии, а полученные в настоящем исследовании результаты расширяют данные о полиморфных вариантах генов *ABCB1*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2J2*, *CYP2C19* в совокупности с данными фармакокинетического анализа и проспективной оценке кровотечений.

Пациентам с фибрилляцией предсердий и перенесенным острым коронарным синдромом может быть рекомендовано проведение эхокардиографического исследования с применением методики спекл-трекинг

для уточнения характера структурно-функциональных нарушений левых отделов сердца.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Выявленные взаимосвязи между остаточными равновесными концентрациями препаратов и полиморфными вариантами изученных генов формируют основу для дальнейших более масштабных исследований в этой области. Аналогичным образом, определение остаточной равновесной концентрации клопидогрела для выявления пациентов с рисками развития кровотечений может стать будущей стратегией повышения безопасности двойной антитромботической терапии.

Подтверждена важность комплексного анализа структуры назначаемых лекарственных средств, включая определение соответствия критериям STOPP/START, для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии у госпитализированных пациентов ≥ 65 лет, особенно в условиях коморбидной патологии.

Изучение взаимосвязей между эхокардиографическими параметрами и лабораторными биомаркерами, может позволить совершенствовать наше понимание структурных процессов, лежащих в основе поражения миокарда у рассматриваемой категории пациентов, что в свою очередь может служить плацдармом для разработки новых стратегий таргетного и персонализированного лечения данных больных.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные положения данного исследования нашли практическое применение в учебном процессе кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси и кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Акты внедрения в учебный процесс от 26.05.2025 г.).

Основные положения данного исследования внедрены в деятельность терапевтического и кардиологического отделений и в работу клинического фармаколога ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина» с 13.01.2025 г. (Акт внедрения в

практику от 02.03.2026 г.), в деятельность терапевтического, кардиологического отделений и отделения функциональной диагностики ООО «Скандинавский Центр Здоровья» с 09.01.2025 года (Акт внедрения в практику от 29.12.2025 г.) и в деятельность терапевтического и кардиологического отделений и отдела клинической фармакологии ГKB № 1 имени Н.И. Пирогова ДЗМ с 10.11.2025 г. (Акт внедрения в практику от 03.03.2026 г.).

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

Протокол настоящего диссертационного исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 10 заседания от 18 сентября 2023 г.).

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), пунктам 2 - изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований; 3 - совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов Обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов; 4 - Изучение механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов воздействия; 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.

По специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) область исследования включает ретроспективный анализ структуры назначенных лекарственных средств у пациентов старше 65 лет с

фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца по STOPP/START-критериям, а на втором этапе исследования - оценку фармакокинетических и фармакогенетических параметров и их взаимосвязи с развитием кровотечений у данной категории больных, что соответствует 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).

Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследования данных специальностей.

• Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

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).

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

1) Анализ структуры сопутствующих заболеваний и фармакотерапии у пациентов с сочетанием фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца / **А.В. Дубинина**, А.И. Кочетков, А.Е. Воробьева [и др.] // **Фарматека**. – 2023. – Т. 30, № 14. – С. 68–77. DOI 10.18565/pharmateca.2023.14.68-77.

2) К вопросу о повышении безопасности антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, получающих антитромботическую терапию / О.Д. Остроумова, **А.В. Дубинина**, В.А. Де [и др.] // **Фарматека**. – 2023. – Т. 30, № 14. – С. 57-67. DOI 10.18565/pharmateca.2023.14.57-67

3) Фармакотерапия пожилых полиморбидных пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике: практическое применение STOPP/START-критериев / А.И. Кочетков, С.С. Телкова, **А.В. Дубинина** [и др.] // **Фарматека**. – 2024. – Т. 31, № 4. – С. 24–34. DOI 10.18565/pharmateca.2024.4.24-33.

4) Диагностическая ценность определения биомаркеров фиброза у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца / А.И. Кочетков, **А.В. Дубинина**, Н.Е. Гаврилова [и др.] // **Фарматека**. – 2025. – Т. 32, № 1. – С. 34–41. DOI: 10.18565/pharmateca.2025.1.34-41.

5) Ремоделирование левого предсердия у пациентов, перенесших острый коронарный синдром, в зависимости от формы сопутствующей фибрилляции предсердий / А.И. Кочетков, **А.В. Дубинина**, Н.Е. Гаврилова [и др.] // **Эффективная фармакотерапия**. – 2025. – Т. 21, № 34. – С. 18-25. DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-34-18-25.

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1) Фибрилляция предсердий и полиморбидность: как выбрать «идеальный» прямой оральным антикоагулянт? / О.Д. Остроумова, **А.В.**

Дубинина, С.С. Телкова [и др.] // **Медицинский совет**. – 2024. - №16 – С. 54-62.

2) Возможности антикоагулянтной терапии в улучшении состояния когнитивных функций и повышении приверженности пациентов лечению / О.Д. Остроумова, С.С. Телкова, **А.В. Дубинина** [и др.] // **РМЖ. Медицинское обозрение**. – 2025. - Т. 9, № 1. – С. 69-76. DOI: 10.32364/2587-6821-2025-9-1-9.

3) Антитромботическая терапия у пациентов с ишемической болезнью сердца: выбор стратегии в зависимости от наличия коморбидной патологии / О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, **А.В. Дубинина** [и др.] // **Consilium Medicum (Врачебный консилиум)**. – 2026. – Т. 28, №1. – С. 28–35. DOI: 10.32364/2587-6821-2025-9-1-9.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1) Pharmacotherapy monitoring in older patients with atrial fibrillation and coronary artery disease / **A. Dubinina**, A. Kochetkov, O. Ostroumova [et al.] // **European Journal of Case Reports in Internal Medicine**. – 2024. – Vol. 11, Sup. 1. – P. 130. DOI 10.12890/2024_V11Sup1. [**Scopus Q3**]

2) Pharmacotherapy monitoring in patients with atrial fibrillation and coronary artery disease, depending on the history of myocardial infarction. / **A. Dubinina**, A. Kochetkov, O. Ostroumova [et al.] — Text : electronic // Book of abstracts: 37nd World Congress of Internal Medicine, Posters. — URL: https://www.wcim2024.com/resource/wcim2024/site-actions/files/WCIM%202024%20-%20BOA%20-%20POSTERS_3.pdf — Publication date: 21.01.2025.

3) Association between serum myocardial fibrosis markers and echocardiographic stiffness parameters in patients with atrial fibrillation after acute coronary syndrome / **A. Dubinina**, A. Kochetkov, O. Ostroumova [et al.] — Text: electronic // Book of abstracts: 23rd European Congress of Internal Medicine. — URL: <https://drive.google.com/file/d/1I6etLvM5XaRYlXl2CH9Qu85YHZsK5a4O/view> — Publication date: 19.06.2025.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

- 1) 22rd European Congress of Internal Medicine 07.03.2024 г. (Istanbul, Turkey);
- 2) Научно-практическая конференция «Кардионеврология. Две столицы» 20.03.2024 г. (г. Москва, РФ);
- 3) II Российский конгресс «Безопасность фармакотерапии 360°: Noli poscere!» с международным участием 22.05.2024 г. (г. Москва, РФ);
- 4) 37nd World Congress of Internal Medicine 03.11.2024 г. (Prague, Czech Republic);
- 5) 23rd European Congress of Internal Medicine 05.03.2025 г. (Florentia, Italy)
- 6) Научно-практическая конференция «Кардионеврология. Две столицы» 19.03.2025 г. (г. Москва, РФ);
- 7) 21st The European Geriatric Medicine Society Congress 24-26.09.2025 г. (Reykjavik, Iceland);
- 8) Научно-практическая конференция «Полиморбидный пациент. Герой нашего времени» 17.10.2025 г. (г. Москва, РФ);
- 9) 24rd European Congress of Internal Medicine 26.03.2026 г. (Vienna, Austria)

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Заключение принято на расширенном заседании кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

д.м.н., профессор, профессор РАН, академик РАН,
заведующий кафедрой клинической фармакологии
и терапии имени академика Б.Е. Вотчала
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава РФ

В соответствии с приказом Минобрнауки России от 01.07.2015 г. № 662 «Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации» согласие на обработку персональных данных подтверждаю.

Подпись д.м.н., профессора, профессора РАН, академика РАН, заведующего кафедрой клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ Д.А. Сычева заверяю.

Шестакова Екатерина Алексеевна