

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор -
проректор по научной работе
ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов»

Д.М.Е. профессор,
член-корреспондент РАН

А.А. Костин



01 2023 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации - ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» о значимости диссертационной работы Соколова Алексея Владимировича на тему «Оптимизация фармакотерапии фибрилляции предсердий на основании результатов клинико-фармакологического анализа», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6.- Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность диссертационной темы

Фибрилляция предсердий – это одно из самых часто встречающихся нарушений ритма сердца, наиболее грозным осложнением которого является развитие ишемического инсульта, ведущее к развитию временной и стойкой нетрудоспособности, сокращению продолжительности жизни пациентов. Фибрилляция предсердий часто ассоциируется с наличием хронической сердечной недостаточности у пациентов, которая отягощает течение фибрилляции предсердий и негативно влияет на прогноз у данных пациентов. За последнее десятилетие произошли серьезные изменения в подходах к ведению больных с фибрилляцией предсердий, появилась возможность использовать прямые оральные антикоагулянтные препараты, которые позволяют улучшить результаты лечения и повысить качество

жизни пациентов. Несмотря на существенный прогресс фармакотерапии фибрилляции предсердий, достигнутый в последнее время, ее оптимизация остается одной из наиболее актуальных проблем клинической фармакологии. Необходимость изучения существующей на практике фармакотерапии фибрилляции предсердий, в том числе с сопутствующей хронической сердечной недостаточностью и оценка ее соответствия современным рекомендациям по лечению данного заболевания с последующей разработкой мероприятий по ее улучшению указывает на актуальность рассматриваемой проблемы и своевременность выполнения работы. Одним из основных инструментов сбора необходимой информации с последующим анализом сложившейся клинической практики являются фармакоэпидемиологические исследования, а также изучение приверженности пациентов назначенной терапии. Проведение фармакогенетического и фармакокинетического исследований является также актуальным с точки зрения оценки эффективности, безопасности фармакотерапии, а также риска межлекарственного взаимодействия.

Таким образом, актуальность вопросов, поставленных и решаемых в работе А.В. Соколовым не вызывает сомнений.

Обоснованность основных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Соколова Алексея Владимировича выполнена с использованием современных методик, соответствующих поставленным целям и задачам исследования.

Целью работы было разработать подходы к оптимизации фармакотерапии фибрилляции предсердий на основании результатов клинико-фармакологического анализа.

Для достижения поставленной цели автором последовательно выполнены следующие задачи, отражающие ключевые этапы проведенного исследования: изучены особенности реальной клинической практики

анти тромботической терапии фибрилляции предсердий по данным международных и российских регистров пациентов с фибрилляцией предсердий. Проведены фармакоэпидемиологические исследования фибрилляции предсердий в 2011-2012 гг., 2016-2017 гг. и в 2018 г., проведена оценка соответствия фармакотерапии клиническим рекомендациям по лечению данного нарушения ритма сердца. Проведен анализ объемов потребления анти тромботических препаратов в Саратовской области с использованием методики АТС/DDD и DU 90%- анализа на различных этапах оказания медицинской помощи пациентам с фибрилляцией предсердий. Изучены структура и динамика фармакотерапии хронической сердечной недостаточности, в том числе в сочетании с фибрилляцией предсердий, в 2009-2010 гг. и 2014-2015 гг. с определением ее соответствия клиническим по лечению хронической сердечной недостаточности. В своей работе Соколов А.В. провел исследование приверженности пациентов с фибрилляцией предсердий антикоагулянтной терапии и изучены основные факторы, влияющие на приверженность терапии. На заключительном этапе исследования изучено влияние полиморфизмов генов *ABCB1 (rs1045642) C>T*; *ABCB1 (rs4148738) C>T*; *CYP3A5 (rs776746), A>G*; *CYP3A4*22 (rs35599367) C>T* на величину протромбинового времени и остаточную равновесную концентрацию ривароксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий в условиях реальной клинической практики.

Новизна исследования, достоверность научных результатов

Впервые систематизированы и обобщены данные о реальной клинической практике анти тромботической терапии фибрилляции предсердий по данным международных и российских регистров пациентов с фибрилляцией предсердий. Впервые с помощью проведения ряда фармакоэпидемиологических исследований оценены клинико-демографические характеристики больных с фибрилляцией предсердий, а также динамика анти тромботической терапии фибрилляции предсердий в

Саратовской области в течение восьмилетнего периода наблюдения с 2011 г. по 2018 г. Кроме этого полученные результаты были проанализированы на соответствие клиническим рекомендациям. Впервые в Саратовской области изучены объемы потребления антитромботических препаратов на амбулаторном и стационарном этапах лечения. Впервые автором произведена оценка приверженности пациентов антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий и выявлены основные факторы, влияющие на приверженность антикоагулянтной терапии. Впервые Соколовым А.В. изучено влияние полиморфизмов генов *ABCB1* (*rs1045642*) *C>T*; *ABCB1* (*rs4148738*) *C>T*; *CYP3A5* (*rs776746*) *A>G*, *CYP3A4*22* (*rs35599367*) *C>T* на остаточную равновесную концентрацию ривароксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий в условиях реальной клинической практики.

Экспериментальные данные подвергнуты адекватной статистической обработке. Научные положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации обоснованы результатами проведенных исследований.

Практическая значимость

Анализ данных регистров и проведенных фармакоэпидемиологических исследований выявил основные несоответствия реальной клинической практики фармакотерапии фибрилляции предсердий клиническим рекомендациям, что является обоснованием необходимости создания регионального регистра пациентов с фибрилляцией предсердий в Саратовской области. Показана роль проведения образовательной работы с врачами с целью повышения приверженности клиническим рекомендациям при лечении фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточностью, что позволит оптимизировать фармакотерапию фибрилляции предсердий и улучшить клинический прогноз у данных пациентов. Исследование объемов потребления антитромботических препаратов при фибрилляции предсердий выявило наиболее проблемные моменты в использовании данных лекарственных препаратов. В работе

продемонстрирована значимость проведения просветительской работы врачами с пациентами по поводу значимости непрерывного приема оральных антикоагулянтов для профилактики тромбоемболических осложнений. Результаты фармакогенетического и фармакокинетического исследований свидетельствуют о том, что полиморфизм гена *ABCB1 (rs4148738) C>T* оказывает влияние на остаточную равновесную концентрацию ривароксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий, что является важным фактором с точки зрения повышения безопасности и эффективности терапии.

Содержание и оформление диссертации

Диссертация оформлена в классическом стиле в соответствии с существующими требованиями и изложена на 175 страницах машинописного текста, иллюстрирована 20 таблицами и 8 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, научно-практических рекомендаций, списка литературы, включающего 54 отечественных и 179 зарубежных источников.

В первой главе проведен анализ литературных данных по теме диссертации. Рассмотрены основные принципы фармакотерапии фибрилляции предсердий по данным современных клинических рекомендаций и рандомизированных клинических исследований. Описаны дизайны международных и российских регистров больных фибрилляцией предсердий. Также в первой главе представлены актуальные сведения о фармакокинетике и фармакогенетике оральных антикоагулянтов.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования. Использованные автором методы исследования адекватны поставленным в диссертационной работе задачам. Полученные результаты обработаны с использованием методов статистической обработки данных и их достоверность не вызывает сомнений.

В третьей главе изложены материалы собственных исследований.

В ходе сравнительного анализа фармакотерапии фибрилляции предсердий по данным регистров выявлены существенные отличия фармакотерапии фибрилляции предсердий в реальной клинической практике от данных рандомизированных клинических исследований и клинических рекомендаций. Так было выявлено недостаточное назначение оральных антикоагулянтов пациентам с высоким риском развития ишемического инсульта и высокий процент назначения данных препаратов при низком риске развития тромбоэмболических осложнений.

В ходе фармакоэпидемиологического исследования автором проведен анализ 541 историй болезней пациентов с фибрилляцией предсердий и 147 историй болезней пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Выявлено недостаточное соблюдение врачами клинических рекомендации по лечению данных патологий.

Исследование объемов потребления антитромботических препаратов как на амбулаторно-поликлиническом этапе, выраженное как NDDD/100 больных ФП в год и NDDD/1000 больных ФП в день, так и на стационарном этапе лечения, выраженное как NDDD/100 койко-дней, показало значительный рост объемов потребления оральных антикоагулянтов за восьмилетний период наблюдения, однако при этом были выявлены сохраняющиеся на высоком уровне объемы потребления антиагрегантных препаратов.

Анализ изучения приверженности, основанный на анкетировании 165 пациентов в течение года после назначения антикоагулянтной терапии, выявил недостаточный уровень приверженности пациентов. Наиболее частыми причинами, влияющими на приверженность терапии, были признаны высокая стоимость данных препаратов, непонимание пациентами значения приема данных препаратов при фибрилляции предсердий, а также отсутствие ощутимого эффекта от приема оральных антикоагулянтов.

Проведенное фармакогенетическое тестирование и исследование фармакокинетики ривароксабана у 86 больных фибрилляцией предсердий

выявило, что у больных фибрилляцией предсердий с генотипом *ABCB1 rs4148738 CT* остаточная равновесная концентрация ривароксабана в крови достоверно выше, чем у пациентов с генотипом *ABCB1 rs4148738 CC*.

Четвертая глава посвящена обсуждению полученных результатов.

Диссертация завершается 6 выводами, отражающими результаты исследования. Практические рекомендации логичны и соответствуют полученным в ходе исследования данным.

Основное содержание диссертационной работы отражено в автореферате и представлено в 14 публикациях, 8 из которых в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Автором получен патент на электронную базу данных, содержащую информацию о клинических характеристиках и фармакотерапии пациентов с фибрилляцией предсердий.

Заключение

Таким образом, диссертация Соколова Алексея Владимировича на тему «Оптимизация фармакотерапии фибрилляции предсердий на основании результатов клинико-фармакологического анализа», выполненная под руководством д.м.н. профессора О.В. Решетько, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной задачи клинической фармакологии - оптимизацию фармакотерапии фибрилляции предсердий на основании результатов клинико-фармакологического анализа. Диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 30.07.2014 №723, от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 N 1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Соколов А.В. достоин присуждения искомой степени по специальности 3.3.6.- Фармакология, клиническая фармакология.

Настоящий отзыв подготовлен заведующим кафедрой общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», доктором медицинских наук, профессором Зыряновым Сергеем Кенсаринвичем, обсужден и утвержден на заседании кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», протокол № 0300-21-04/4 от «21» декабря 2022 года.

Отзыв составили:

Заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии
Медицинского
института ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов»
доктор медицинских наук
(3.3.6.- Фармакология,
клиническая фармакология),
профессор

Директор Медицинского института
ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов», доктор медицинских наук


С.К. Зырянов

А.Ю. Абрамов

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.
Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82
e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru

Отзыв ведущей организации о значимости диссертационной работы Соколова Алексея Владимировича на тему «Оптимизация фармакотерапии фибрилляции предсердий на основании результатов клинико-фармакологического анализа», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6.- Фармакология, клиническая фармакология.



**Российский университет
дружбы народов (РУДН)**

ул. Минлухо-Маклая, д. 6, Москва, Россия, 117198
ОГРН 1027739189323; ОКПО 02066463; ИНН 7728073720

Телефон: +7495 434 53 00, факс: +7495 433 15 11
www.rudn.ru; rudn@rudn.ru

26 сентября 2022
№ 2019-0300/1172

**Председателю Диссертационного совета
21.2.005.02 при ФГБОУВО «Волгоградский
государственный медицинский университет»
Минздрава России
В.И. Петрову**

Уважаемый Владимир Иванович!

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» на Ваше письмо от 12.09.2022 № б/н дает согласие выступить в качестве ведущей организации по диссертации **Соколова Алексея Владимировича** на тему «Оптимизация фармакотерапии фибрилляции предсердий на основании результатов клинико-фармакологического анализа» представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Отзыв будет подготовлен в соответствии с требованием п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 30.07.2014 №723, от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 N 1024) и направлен в диссертационный совет 21.2.005.02 при ФГБОУВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Первый проректор - проректор по научной работе
ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов», д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН**



А.А. Костин

В Диссертационный совет 21.2.005.02
при ФГБОУВО Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(400131, г. Волгоград, ул Павших борцов, д.1)

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации **Соколова Алексея Владимировича** на тему «Оптимизация фармакотерапии фибрилляции предсердий на основании результатов клинико-фармакологического анализа», на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности:
3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

Полное и сокращенное наименование ведущей организации	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования РФ ФГАОУ ВО «РУДН»
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Ястребов Олег Александрович доктор юридических наук, профессор, Ректор ФГАОУ ВО «РУДН»
Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации, ученая степень, отрасль науки, ученые специальности, по которым им защищена диссертация, ученое звание, должность и полное наименование организации, являющейся основным местом ее работы	Костин Андрей Александрович доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН Специальности: 14.01.23 Урология, 14.01.12 Онкология Первый проректор - проректор по научной работе ФГАОУ ВО «РУДН» Согласен на обработку персональных данных.
Фамилия Имя Отчество ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации	Зырянов Сергей Кенсариневич доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 5 публикаций)	1. Кобалава Ж.Д., Шаваров А.А., Вацик-Городецкая М.В. Прямые оральные антикоагулянты у пациентов с фибрилляцией предсердий и дисфункцией почек. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2021. - Т.17, №1 - С. 62-72; 2. Кобалава Ж.Д., Шаваров А.А. Практические аспекты антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца. Российский кардиологический журнал. - 2021. - Т.26, №9. - С. 97-106; 3. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Шаваров А.А. Новые антикоагулянты в лечении пациентов с фибрилляцией предсердий в условиях реальной клинической практики. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2018. - Т.14, №2. - С. 298-305; 4. Кобалава Ж.Д., Шаваров А.А. Антикоагулянтная

	<p>терапия при хронической болезни почек и фибрилляции предсердий: ось вращения между полюсами риска. Евразийский кардиологический журнал. - 2018. - №2. - С. 64-83;</p> <p>5. 5. Баранова Е.И., Кобалава Ж.Д. Дабигатрана этексилат у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий: преимущества применения в различных клинических ситуациях. Российский кардиологический журнал. - 2019. - Т.24, №11. - С. 133-141.</p>
--	---

Адрес ведущей организации

Индекс	117198
Объект	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»
Город	Москва
Улица	Миклухо-Маклая
Дом	6
Телефон	(495) 787-38-03 (1216), 434-42-12, 434-66-82
e-mail	rector@rudn.ru, rudn@rudn.ru
Web-сайт	http://www.rudn.ru

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

**Первый проректор - проректор по научной работе
ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов», д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН**

26.09.2022г.



[Signature]
А.А. Костин