

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора,
заведующей кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО
«Воронежский государственный медицинский университет
им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России Батищевой Галины Александровны
на диссертацию Соколова Алексея Владимировича на тему: «Оптимизация
фармакотерапии фибрилляции предсердий на основании результатов кли-
нико-фармакологического анализа», представленной к защите на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук в Диссертационный совет
21.2.005.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский
университет» Минздрава России по специальности
3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология**

Актуальность проблемы

Выбор темы исследования имеет важное клиническое значение, поскольку фибрилляция предсердий относится к одной из самых распространенных аритмий у пациентов с заболеваниями органов кровообращения.

Фибрилляция предсердий также является одной из причин формирования хронической сердечной недостаточности, ухудшая толерантность к физической нагрузке и снижая качество жизни пациента.

Среди осложнений фибрилляций предсердий в клинической практике достаточно часто встречается ишемический инсульт, что существенно ухудшает прогноз и создает риск стойкой потери трудоспособности.

Прием антикоагулянтов является обязательным условием комплексной фармакотерапии фибрилляции предсердий. В последние годы появление новых оральных антикоагулянтов расширило возможности антитромботической терапии. Широкое назначение препарата «ривароксабан» при фибрилляции предсердий поставило ряд вопросов, связанных с индивидуальным ответом на прием препарата.

Учитывая высокую распространенность фибрилляции предсердий, связанную с ростом заболеваний сердечно-сосудистой системы после пандемии коро-

навирусной инфекции, поиск персонализированных подходов к назначению препарата «ривароксабан» в настоящее время является актуальным и своевременным, а диссертационное исследование, посвященное оптимизации фармакотерапии соответствует основным направлениям научных исследований в клинической фармакологии.

Научная новизна исследования

В диссертации впервые проведен сравнительный анализ фармакотерапии пациентов больных фибрилляцией предсердий с учетом данных крупных международных и российских регистров.

В диссертационной работе представлены результаты трех фармакоэпидемиологических исследований за 8 лет в период с 2011 до 2018 г., включая назначение антитромботических препаратов на амбулаторном и госпитальном этапах.

Впервые, по результатам исследования, определено влияние полиморфизмов генов ABCB1, CYP3A4, CYP 3A5 на остаточную равновесную концентрацию ривароксана у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Автором проведен анализ выполнения клинических рекомендаций и структуры потребления антитромботических препаратов в реальной клинической практике, а также произведена оценка приверженности пациентов к приему антикоагулянтной терапии.

Научно-практическая значимость исследования

В исследовании выполнен фармакоэпидемиологический анализ с использованием методики ATC/DDD-анализа и расчета доли антитромботических препаратов (DU 90%-анализ), изучено соответствие проводимой терапии клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества, Всероссийского научного общества аритмологов, ассоциации сердечно-сосудистых хирургов по диагностике и лечению фибрилляции предсердий.

Проведенный анализ позволил разработать пути оптимизации

фармакотерапии фибрилляции предсердий и сформировать практические рекомендации для внедрения их в реальную клиническую практику.

Автором разработана и зарегистрирована база данных для создания регионального регистра больных с фибрилляцией предсердий в Саратовской области. На объект интеллектуальной собственности получено свидетельство.

В исследовании определены причины низкой комплаентности к приему антитромботических препаратов и предложены меры повышения уровня осведомленности к проводимой фармакотерапии пациентов для регулярного приема антикоагулянтов

Разработанные в диссертации подходы являются перспективными для прогноза индивидуального ответа на препарат «ривароксабан» и предупреждения нежелательных явлений и межлекарственного взаимодействия у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Достоверность и апробация результатов исследований

Диссертантом корректно выбраны методы, оптимальные для решения поставленных научных задач. Сбор данных и анализ полученных результатов являются адекватными и широко используются в международных исследованиях.

Диссертационная работа качественно оформлена, автор убедительно доказывает способность давать критическую оценку материалов научных публикаций и способность работать с большим объемом данных.

Статистическая обработка полученных данных доказывает, что приведенные в диссертации выводы и обобщения являются правомерными. Для оценки достоверности различий использовали параметрические (t-критерий Стьюдента) и непараметрические (критерий Пирсона, тест ранговой корреляции Спирмена, критерий Крускала- Уоллиса и U-критерий Манна-Уитни) методы статистического анализа.

По результатам исследования опубликовано 14 работ, из них 8 в журналах, рекомендованных ВАК РФ. В Федеральной службе по интеллектуальной собственности (Роспатент) зарегистрирована база данных, содержащая информацию о клинических характеристиках и фармакотерапии пациентов с фибрилляцией

предсердий ("База данных пациентов с фибрилляцией предсердий, находившихся на лечении в специализированных стационарах Саратовской области", № 2022621945).

Общая оценка содержания и оформления диссертации

Материалы диссертации изложены на 175 страницах, состоят из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, научно-практических рекомендаций, списка литературы, включающего 233 источников (54 - отечественных и 179 – зарубежных). Работа иллюстрирована 20 таблицами и 8 рисунками.

В первой главе проведен анализ литературных данных по теме диссертации. Представлен современный взгляд на основные принципы фармакотерапии фибрилляции предсердий, показана роль регистров и клинических рекомендаций. Автором представлена актуальная информация о фармакокинетике оральных антикоагулянтов и обоснована необходимость выполнения фармакогенетических исследований.

Во второй главе описан дизайн исследования, методы статистической обработки результатов. Используемый автором фармакоэпидемиологический анализ, методы фармакокинетического и фармакогенетического тестирования являются современными и решают поставленные в диссертационной работе задачи.

В третьей главе изложены материалы собственных исследований.

Исследование объемов потребления антитромботических препаратов показало значительный рост назначения антикоагулянтных препаратов в период с 2011 по 2018 гг. при лечении фибрилляции предсердий.

Автором проведен анализ 541 историй болезней пациентов с фибрилляцией предсердий и 147 историй болезней пациентов с хронической сердечной недостаточностью. В ходе сравнительного анализа фармакотерапии фибрилляции

предсердий выявлены существенные отличия фармакотерапии фибрилляции предсердий в реальной клинической практике от данных рандомизированных клинических исследований и клинических рекомендаций.

Анализ приверженности, основанный на анкетировании 165 пациентов, выявил недостаточный уровень комплаентности пациентов с фибрилляцией предсердий назначенной антикоагулянтной терапии.

В главе подробно описаны основные факторы, влияющие на снижение приверженности к терапии.

Проведенное фармакогенетическое тестирование и исследование фармакокинетики ривароксабана у 86 больных фибрилляцией предсердий продемонстрировало, что полиморфизм гена *ABCB1* (*rs4148738*) *C>T* оказывает влияние на остаточную равновесную концентрацию ривароксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий, что необходимо учитывать для коррекции режима дозирования у пациентов. Данный подход имеет перспективное значение для снижения риска нежелательных эффектов фармакотерапии.

Четвертая глава посвящена обсуждению полученных результатов.

Достаточный объем фактического материала диссертации и качеством его обработки обеспечивают обоснованность и достоверность научных положений, выносимых на защиту.

Основные положения автореферата диссертации полностью соответствуют разделам и содержанию диссертационной работы.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний к диссертации нет, отдельные незначительные стилистические недочеты не снижают ценности проведенного исследования.

Вопросы имеют уточняющий характер и не влияют на положительную оценку работы:

1. Каковы перспективы внедрения персонализированного подхода к использованию оральных антикоагулянтов ?

2. Какие потенциально опасные комбинации препаратов наиболее часто встречались у пациентов, принимающих ривароксабан, в вашем исследовании ?
3. Каковы возможности повышения комплаентности пациентов к приему анти-тромботической терапии в реальной клинической практике ?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Соколова Алексея Владимировича «Оптимизация фармакотерапии фибрилляции предсердий на основании результатов клинико-фармакологического анализа», выполненная под руководством д.м.н., профессора О.В. Решетько и представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6.- Фармакология, клиническая фармакология, является завершенной, самостоятельно выполненной квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи в области клинической фармакологии по оптимизации фармакотерапии фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности, как основного предиктора тяжелого течения и неблагоприятного исхода при фибрилляции предсердий.

Работа полностью соответствует паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (п.10 «Проведение фармакогенетических исследований», 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 их индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности)»). Научная новизна и практическая значимость результатов исследования позволяют утверждать, что работа соответствует п.9 Положения ВАК Министерства образования РФ, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, о порядке присуждения ученых степеней на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

Заведующая кафедрой клинической фармакологии
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

Батищева Галина Александровна

« 7 » февраля 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 394036, Российская Федерация, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10
Тел: +7(843) 521-27-8, E-mail: mail@vrngmu.ru
www.vrngmu.ru

Подпись официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Г.А. Батищевой заверяю

Проректор по научно-инновационной деятельности
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

Будневский Андрей Валериевич

« 7 » февраля 2023 г.



Председателю
диссертационного совета 21.2.005.02
на базе ФГБОУ ВО

Министерства здравоохранения

Российской Федерации

академику РАН,

доктору медицинских наук, профессору

Петрову В.И.

Я, Батищева Галина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, согласна быть официальным оппонентом на защите диссертации Соколова Алексея Владимировича «Оптимизация фармакотерапии фибрилляции предсердий на основании результатов клинико-фармакологического анализа», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Доктор медицинских наук
(14.03.06. Фармакология, клиническая
фармакология), профессор, заведующая
кафедрой клинической фармакологии
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко
Минздрава России

Г.А. Батищева

Подпись доктора медицинских наук, профессора
Г.А. Батищевой заверяю

Начальник УК
ФГБОУ ВО ВГМУ
Минздрава России

С.И. Скорынин

«10» октября 2022 г.



В диссертационный совет 21.2.005.02
при Волгоградском государственном
медицинском университете

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте 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

Фамилия, имя, отчество	Батищева Галина Александровна
Ученая степень, наименование отрасли науки, научных специальностей, по которым защищена диссертация, ученое звание	Доктор медицинских наук (14.03.06-Фармакология, клиническая фармакология), профессор
Полное название и адрес организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент предоставления отзыва)	кафедра клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Занимая должность в организации (на момент предоставления отзыва)	заведующий кафедрой
Адрес места работы	394036, Российская Федерация, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10
Телефон	+7(843) 521-27-8
Список основных публикаций по теме диссертации в рецензируемых изданиях за последние пять лет	1. Мубаракшина О.А., Сомова М.Н., Батищева Г.А. Фармакогенетика варфарина: современное состояние вопроса. Лекция. Consilium medicum. 2019. - №21(10). – С. 74- 78 2. Уколова Е.А., Сомова М.Н., Батищева Г.А. Проблемы антикоагулянтной терапии варфарином в клинической практике. Прикладные информационные аспекты медицины. 2019. - №22(3). – С. 116- 120. 3. Саввина Д.С., Прокопова О.С,

	Батищева Г.А., Алабовский В.В. Значение исследований индивидуальных особенностей человека в биотрансформации лекарственных средств с участием цитохрома Р450 для наиболее эффективного лечения. Молодежный инновационный вестник. 2017. - №6(2). - С. 197-198 4. Дубровский А.А., Батищева Г.А., Гончарова Н.Ю., Чернова М.С. Этнические особенности полиморфизма цитохрома Р 450 у жителей Воронежской области. Научно-медицинский вестник центрального Черноземья. 2022. - №88. - С. 103-106 5. Батищева Г.А., Гончарова Н.Ю., Хамбуров С.В., Хамбуров В.В. Реальная практика назначения варфарина и персонализированный подход к режиму дозирования. Сборник материалов всероссийской научно-практической конференции "Актуальные вопросы фармации, фармакологии и клинической фармакологии". 2020. - С. 179-182
--	--

Согласна на обработку персональных данных

Заведующая кафедрой клинической фармакологии
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



Г.А. Батищева

Подпись официального оппонента
доктора медицинских наук, профессора Г.А. Батищевой заверяю

Проректор по научно-инновационной деятельности
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



А.В. Будневский

«10» октября 2022 г.