

## ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России Колбина Алексея Сергеевича на диссертацию 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 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

Диссертационное исследование посвящено решению задачи оптимизации применения лекарственных препаратов у пациентов с фибрилляцией предсердий. Актуальность проблемы фармакотерапии фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности, как основной сопутствующей фибрилляции предсердия патологии, влияющей на тяжесть ее течения и исход, обусловлена возрастающей распространенностью данных заболеваний и значимыми медико-социальными последствиями, снижающими качество жизни и приводящими к ранней инвалидизации данных пациентов.

Целью диссертационного исследования явилась разработка путей оптимизации фармакотерапии фибрилляции предсердий на основании результатов фармакоэпидемиологических исследований, исследования объёмов потребления антитромботических препаратов, анализа приверженности терапии, а также фармакогенетического тестирования и фармакокинетического исследований ривароксабана. Проводимые в мире фармакоэпидемиологические исследования, а также созданные регистры больных фибрилляцией предсердий являются одним из основных инструментов сбора необходимой информации с последующим анализом сложившейся клинической практики. Оценка фармакотерапии фибрилляции предсердий в

реальной клинической практике и ее соответствия данным международных и российских регистров, а также принятым клиническим рекомендациям имеет важное научно-практическое значение.

Проведение подобных исследований является необходимым условием повышения эффективности проводимой антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий, направленной на профилактику развития тромбоэмболических осложнений.

Учитывая все вышеизложенное, актуальность темы научного исследования Соколова А.В. не вызывает сомнений как с научной, так и с практической точки зрения.

### **Теоретическая и научно- практическая значимость исследования**

Диссертационная работа Соколова А.В. имеет высокую степень научной новизны и представляет большое практическое значение. В работе приводятся клиничко-анамнестические данные пациентов с фибрилляцией предсердий, проводится сравнительный анализ фармакотерапии больных с фибрилляцией предсердий в том числе с сопутствующей хронической сердечной недостаточностью в специализированных кардиологических стационарах Саратовской области за 8 лет наблюдения. Изучены объемы потребления антитромботических препаратов при фибрилляции предсердий на амбулаторном этапе лечения и на этапе стационарного лечения, проведена оценка приверженности пациентов с фибрилляцией предсердий назначенной антикоагулянтной терапии в течение года после ее назначения и выявлены основные факторы, влияющие на приверженность терапии. Также в диссертационном исследовании приведены данные фармакогенетического тестирования и исследования фармакокинетики ривароксабана при фибрилляции предсердий в условиях реальной клинической практики, что представляется актуальным с точки зрения предупреждения развития нежелательных явлений, а также оценки риска межлекарственного

взаимодействия на фоне приема ривароксабана.

Полученные данные обладают несомненной научной новизной, а практические рекомендации, предложенные в диссертации Соколова А.В. могут быть использованы в практическом здравоохранении.

### **Структура и оформление работы**

Работа изложена на 175 страницах машинописного текста, иллюстрирована 20 таблицами и 8 рисунками. Диссертационное исследование включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов, описание результатов собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, научно-практических рекомендации и список литературы, включающий 39 - отечественных и 179 – зарубежных источников.

В первой главе проведен анализ литературных данных по теме диссертации. Представлены актуальные данные о современных антикоагулянтных препаратах по данным рандомизированных клинических исследований, а также об основных правилах фармакотерапии фибрилляции предсердий в соответствии с клиническими рекомендациями. Освещена роль регистров в изучении фармакотерапии фибрилляции предсердий, приведены основные характеристики современных международных и российский регистров больных фибрилляцией предсердий. Кроме того, систематизирована имеющаяся на данный момент времени информация о фармакокинетике и фармакогенетике оральных антикоагулянтов. При чтении обзора литературы следует отметить аналитический подход в изложении материала, а также перспективность выполнения фармакоэпидемиологических и фармакогенетических исследований у больных с фибрилляцией предсердий в России.

Во второй главе поэтапно описаны материалы и методы исследования, использованные для решения поставленных в диссертационном исследовании задач. Приведено описание методов статистической обработки результатов.

В третьей главе приведены результаты собственных исследований.

Анализ данных международных и российских регистров выявил ряд существующих проблем фармакотерапии фибрилляции предсердий в реальной клинической практике и ее отличий от клинических рекомендаций.

В ходе проведенных ретроспективных и проспективных фармакоэпидемиологических исследований фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности выявлено недостаточное соблюдение клинических рекомендаций по лечению данных патологий, что может негативно влиять на прогноз в данной группе пациентов.

Исследование объемов потребления антитромботических препаратов показало значительный рост объемов потребления антикоагулянтных препаратов за восьмилетний период наблюдения, однако проведенный анализ продемонстрировал сохраняющийся на высоком уровне объем потребления антиагрегантов как на амбулаторном этапе лечения, так и в стационаре.

Анализ приверженности больных фибрилляцией предсердий назначенной терапии, а также факторов, влияющих на приверженность, выявил недостаточный уровень приверженности приему антикоагулянтных препаратов. Наиболее частыми причинами снижения приверженности были признаны высокая стоимость данных препаратов, непонимание пациентами значения приема оральных антикоагулянтных препаратов при фибрилляции предсердий и отсутствие ощутимого эффекта от приема данных лекарственных препаратов.

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 предупреждения риска развития нежелательных реакций.

В четвертой главе проводится обсуждение полученных результатов с учетом данных крупных международных и российских исследований и регистров. Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования резюмируют полученные сведения, являются обоснованными и достоверными, соответствуют поставленным в работе задачам.

### **Статистика**

При проведении фармакоэпидемиологических исследований, исследовании приверженности пациентов с фибрилляцией предсердий назначенной терапии, как и при проведении фармакогенетического и фармакокинетического исследований мощность выборок была достаточной. Выводы сделаны на основании статистически обработанных результатов, полученных в ходе исследований. В ходе исследования были использованы современные программы для статистической обработки результатов.

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. Для контроля групповой вероятности ошибки использовался метод Бонферони. Частоты аллелей полиморфизмов оценивались в соответствии с равновесием Харди-Вайнберга с помощью тестов хи-квадрат. При анализе факторов, влияющих на уровень протромбиновое время, проводился многофакторный дисперсионный анализ (ANOVA).

### **Публикации**

По результатам исследования опубликовано 14 работ, из них 8 в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Автором получен патент на электронную базу данных, содержащую информацию о клинических характеристиках и фармакотерапии пациентов с фибрилляцией предсердий.

## **Автореферат**

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

## **Вопросы и замечания**

Существенных замечаний нет.

## **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 завершённой, самостоятельно выполненной квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи современной клинической фармакологии по оптимизации фармакотерапии фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности, как основного предиктора тяжелого течения и неблагоприятного исхода при фибрилляции предсердий. На основании результатов диссертационной работы разработаны клинико-фармакологические подходы к оптимизации фармакотерапии фибрилляции предсердий.

Работа в полной мере 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, Соколов Алексей Владимирович, по своей эрудиции, компетенциям, научному и практическому опыту достоин присуждения искомой степени.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой клинической фармакологии и  
доказательной медицины ФГБОУ ВО  
ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова  
Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор

Колбин Алексей Сергеевич

«23» сентября 2023 г.

Подпись д.м.н., профессора Колбина А.С. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО ПСПбГМУ

им. И.П. Павлова Минздрава России:

доктор медицинских наук, профессор



Беженарь Виталий Федорович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России)

Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

E-mail: info@lspbgmu.ru,

Тел.: +7 (812) 338-78-95

Председателю  
диссертационного совета 21.2.005.02  
на базе ФГБОУ ВО  
«Волгоградский государственный  
медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
Академику РАН,  
доктору медицинских наук, профессору  
Петрову В.И.

Я, Колбин Алексей Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, согласен 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, заведующий  
кафедрой клинической фармакологии и  
доказательной медицины  
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова  
Минздрава России



А.С. Колбин

Подпись доктора медицинских наук, профессора  
А.С. Колбина заверяю

Подпись руки заверяю: *А.С. Колбин*  
Ведущий документовед  
Т.В. Пшеничникова  
" " " 20\_\_ г.

«17» 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	Колбин Алексей Сергеевич
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 и доказательной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. Академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Занимая должность в организации (на момент предоставления отзыва)	заведующий кафедрой
Адрес места работы	197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8
Телефон	+7 (812) 338-67-28
Список основных публикаций по теме диссертации в рецензируемых изданиях за последние пять лет	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Колбин А.С., Мосикян А.А., Татарский Б.А. Социально-экономическое бремя фибрилляции предсердий в России: динамика за 7 лет (2010-2017 годы). Вестник аритмологии. - 2018. - №92. - с. 42-48</li><li>2. Попова Н.С., Филиппова А.В., Галанкин Т.Л., Колбин А.С., Касимова А.Р. Гепатотоксичность новых оральных антикоагулянтов: обзор литературы. Рациональная терапия в кардиологии. - 2018. -</li></ol>

