

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента**

**доктора медицинских наук (14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология), профессора Андреева Дениса Анатольевича на диссертацию Скрипка Алены Игоревны на тему: «Антикоагулянтная терапия пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в сочетании с хронической болезнью почек: фармакогенетический подход к прогнозированию эффективности и безопасности дабигатрана», 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.**

Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) представляют собой класс лекарственных средств с большой доказательной базой по снижению риска развития тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий (ФП). Одной из наиболее острых проблем, стоящих перед клиницистами, продолжает оставаться баланс эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии. Особенно с осторожностью в назначении ПОАК подходят в случае наличия у пациентов хронической болезни почек (ХБП). Такие пациенты получают необоснованно сниженные дозы ПОАК при сохраняющихся высоких рисках инсульта и системных тромбоэмболий. Это касается назначения в качестве антикоагулянтной терапии дабигатрана, чья фармакокинетика преимущественно зависит от почечной функции.

Потребность в выявлении потенциальных факторов, ассоциированных с повышенным риском кровотечений, привела к тому, что исследователи стали активно изучать фармакокинетику и фармакогеномику лекарственных средств. В исследовании RE-LY изучалось влияние носительства полиморфизмов генов именно на риски тромбоэмболических и геморрагических событий.

В диссертационной работе Скрипка А.И. впервые проведена оценка влияния носительства полиморфизмов генов *CES1* и *ABCB1*, а также уровней остаточной равновесной концентрации дабигатрана на риски развития геморрагических и тромбоэмболических событий у пациентов с ФП и ХБП в российской популяции, определены возможности использования фармакогенетического тестирования в рутинной клинической практике.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Диссертационное исследование выполнено по единому протоколу, порядок отбора больных строго регламентирован. Дизайн исследования понятен, логичен и последователен. Для оценки фильтрационной функции почек использованы рекомендованные на момент проведения исследования расчетные формулы.

Классификация ХБП по стадиям осуществлена по критериям KDIGO, 2012. Для классификации кровотечений были использованы критерии ISTH. Выбор генов-кандидатов и полиморфизмов для исследования был обоснованным и соответствует стандартам практики. Для статистической обработки полученного материала применены адекватные методы статистического анализа. Результаты детально обсуждены и сопоставлены с данными мировой литературы. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов, в полной мере соответствуют поставленным цели и задачам исследования.

Таким образом, научные положения, выводы и рекомендации представленной работы можно считать обоснованными.

### **Достоверность и научная новизна исследования и результатов, полученных и сформулированных в диссертации.**

Работа выполнена на достаточном фактическом материале (112 пациентов с ФП и ХБП, находящиеся на антикоагулянтной терапии дабигатраном).

Помимо оценки фильтрационной функции почек в динамике, проводилась оценка эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии дабигатраном, анализ факторов, потенциально влияющих на риски геморрагических событий.

Несомненным достоинством диссертационной работы стало исследование у пациентов с ФП и ХБП факторов, влияющих на уровни остаточной равновесной концентрации дабигатрана, а также проведение фармакогенетического тестирования по основным полиморфизмам генов *ABCB1* и *CES1*, носительство которых потенциально может оказать влияние на риски кровотечений и тромбозмболических событий. Ранее подобные исследования пациентам российской популяции не проводились.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов.**

Важным результатом данной работы стало отсутствие значимого влияния носительства полиморфизмов генов *ABCB1* и *CES1* на клинические исходы и, прежде всего, геморрагические осложнения. Были получены данные, подтверждающие результаты исследования RE-LY: носительство минорного аллеля гена *CES1 rs2244613* приводило к снижению уровня остаточной равновесной концентрации дабигатрана.

В целом, результаты диссертационной работы значительно дополняют имеющиеся данные о роли фармакокинетического и фармакогенетического тестирования в прогнозировании риска геморрагических осложнений у пациентов с ФП и ХБП.

### **Структура и содержание диссертации.**

Диссертационная работа Скрипка А.И. выполнена по специальностям «кардиология» и «фармакология, клиническая фармакология» и полностью соответствует данным дисциплинам.

Диссертация построена традиционно: включает описание актуальности исследования, материалов и методов, изложение результатов и обсуждение, после

чего следуют выводы и практические рекомендации. Диссертационная работа изложена на 130 страницах машинописи, иллюстрирована 24 таблицами и 25 рисунками. В списке литературы 106 источников, 14 из которых отечественные, остальные – зарубежные.

Во введении убедительно обоснована актуальность выбранной темы, сформулирована цель исследования и обозначены его задачи.

Подробно представлен обзор имеющейся по теме мировой литературы, отражено современное состояние проблемы изучения фармакогенетики и фармакокинетики ПДАК, особенно у пациентов с ФП и ХБП.

Материалы и методы изложены доступно. Статистическая обработка проведена в соответствии с современными требованиями. Результаты исследования изложены логично и последовательно. Обсуждение полученных результатов достаточно подробное. Имеется сопоставление собственных результатов с данными мировой литературы.

Выводы и практические рекомендации вытекают из полученных результатов и их обсуждения.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет.

Ограничением работы является включение пациентов с низким геморрагическим риском, что приводит к невозможности экстраполировать данные на более коморбидных пациентов, и имеет значимость только в отношении малых и клинически значимых кровотечений.

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 4 статьи представлены в изданиях, включенных в утвержденный ВАК «Перечень периодических изданий» ( в том числе 2 статьи представлены в международной базе данных Scopus), 2 статьи представлены в международных базах данных Scopus и Web of Science, 1 монография.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации.

#### **Заключение.**

Диссертация Скрипка Алены Игоревны на тему «Антикоагулянтная терапия пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в сочетании с хронической болезнью почек: фармакогенетический подход к прогнозированию эффективности и безопасности дабигатрана», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 – кардиология, 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – улучшение тактики ведения пациентов с ФП и ХБП 3 стадией, получающих антикоагулянтную терапию дабигатраном, а также определение роли фармакогенетического тестирования как инструмента персонализированной терапии в прогнозировании эффективности и безопасности дабигатрана.

По актуальности, научной новизне и практической значимости, объему и методическому уровню работа, имея важное теоретическое и практическое значение, соответствует требованиям п.16 «Положения о присуждении ученых степеней Университета», утвержденного приказом ректора ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) от

31.01.2020 года № 0094/Р», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Скрипка Алена Игоревна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 – кардиология, 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

**Официальный оппонент**

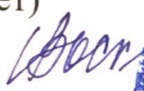
доктор медицинских наук (14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология медицинские науки), профессор, заведующий кафедрой кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)



Андреев Денис Анатольевич

Подпись д.м.н. Андреева Д.А.  
ЗАВЕРЯЮ

Секретарь ученого совета  
ФГАОУ ВО МГМУ им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет)  
Д.м.н., профессор



Воскресенская Ольга Николаевна



Адрес организации:  
119991, Российская Федерация,  
г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2  
Телефон 8 (495) 609-14-00

«25» мая 2021 года