

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГБУ «НМИЦ ТПМ»

Минздрава России

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор Драпкина О.М.



23 марта 2021 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации

Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

о научной и практической значимости диссертационной работы 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», представленной к публикации и защите в диссертационном совете ДСУ 208.001.05 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук по специальностям

14.01.05 – Кардиология,

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы выполненной работы. Фибрилляция предсердий (ФП) является самым частым нарушением ритма сердца, и ее распространенность продолжает неуклонно расти. Данная тенденция

наблюдается и в отношении роста доли пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) среди ФП. Пациенты с ФП и ХБП представляют собой особую группу в связи с тем, что риск развития тромбоэмболических осложнений, так и кровотечений, становится значимо выше.

Поскольку применение антикоагулянтов связано с повышенным риском кровотечений, продолжается активный поиск способов прогнозирования этого осложнения. Среди них – генетические особенности, определяющие концентрацию в крови антитромботических препаратов. Этот аспект изучался в отношении антагонистов витамина К (в основном варфарина) и прямого перорального антикоагулянта дабигатрана. Так, в исследовании RE-LY был проведен полногеномный анализ с выявлением полиморфизмов генов, связанных с концентрацией дабигатрана крови и рисками кровотечений.

В диссертационной работе Скрипка А.И. впервые в РФ проведено сопоставление носительства полиморфизмов генов *CES1* и *ABCB1*, а также уровней остаточной равновесной концентрации дабигатрана и частоты геморрагических и тромбоэмболических событий у пациентов с ФП и ХБП.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки. Диссертационная работа Скрипка А.И. выполнена в соответствии с тематикой и планом научно-исследовательских работ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Исследование выполнено по заранее разработанному и хорошо продуманному протоколу. Ход изучения соответствует аналогичным зарубежным моделям.

Диссертация выполнена на достаточно большом клиническом материале: 112 пациентов с ФП неклапанной этиологии и сопутствующей ХБП 3 стадией.

Статистическая обработка проведена с применением современных статистических методов.

В работе впервые в РФ у больных с ФП и ХБП исследованы уровни остаточной равновесной концентрации дабигатрана, проанализированы факторы, влияющие на его фармакокинетику, а также проведен фармакогенетический анализ по основным полиморфизмам генов *ABCB1* и *CES1*. При достаточно продолжительном наблюдении были сопоставлены носительство полиморфизмов указанных генов и остаточная концентрация дабигатрана с частотой геморрагических и тромбозэмболических событий.

Значимость полученных результатов для науки и практики. В диссертационной работе были оценены возможности фармакогенетического исследования в прогнозировании эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии дабигатраном у пациентов с ФП и ХБП. При этом, хотя изученные полиморфизмы генов не были сопряжены с частотой геморрагических осложнений, носители минорного аллеля гена *CES1 rs2244613* имели достоверно ниже уровни остаточной равновесной концентрации дабигатрана.

Очевидно также, что клиническая значимость выявленных закономерностей нуждается в дополнительной оценке в более крупных исследованиях.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений. Диссертация выполнена по заранее разработанному протоколу. Цель сформулирована ясно, задачи соответствуют поставленной цели. Число больных достаточно для выявления искомых закономерностей. Результаты хорошо представлены, проанализированы с использованием статистических методов, соответствующих цели и задачам изучения. Полученные данные хорошо обсуждены. Все это лежит в основе обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений диссертационного исследования.

Оценка содержания диссертации. Диссертация построена по стандартному плану: изложена на 130 страницах машинописного текста и состоит из 4 стандартных глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты и обсуждение). Кроме того, дополнительно в главе «Результаты» представлено описание двух клинических наблюдений пациентов с геморрагическими событиями и использованием фармакогенетического тестирования. Список литературы включает 14 отечественных и 92 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 25 рисунками.

Во введении достаточно полно отражена актуальность темы диссертационной работы.

В обзоре литературы подробно изложена эпидемиология ФП и ХБП, рассмотрена проблема использования антикоагулянтов при сопутствующей ХБП, а также немногочисленные работы, посвященные изучению связи носительства определенных полиморфизмов с частотой развития геморрагических и тромбоемболических осложнений.

В главе «Материалы и методы» хорошо представлены критерии включения и невключения, ход исследования, лабораторные и инструментальные методы обследования, методы статистической обработки полученных данных.

В главе «Результаты» подробно изложены полученные данные. Приведены подробные характеристики как всех включенных пациентов, так и отдельно по группам с учетом назначенной дозы дабигатрана, оценена динамика функции почек за время наблюдения, сопоставлено количество геморрагических осложнений терапии в каждой из групп. Приведены результаты фармакогенетического и фармакокинетического исследования, в том числе выявлены факторы, потенциально влияющие на уровни остаточной равновесной концентрации дабигатрана. Также в работе представлены результаты сопоставления уровня остаточной концентрации дабигатрана и

носительства полиморфизмов генов с частотой геморрагических и тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП и ХБП. Изложение материала сопровождается большим количеством иллюстративного материала.

В главе «Обсуждение» проводится анализ и сопоставление полученных результатов в собственной диссертационной работе с данными других исследований, как отечественных, так и зарубежных. Выводы в полной мере отражают поставленные задачи.

В итоге автором охарактеризована целесообразность применения фармакокинетического и фармакогенетического тестирования для персонализированного подхода к применению дабигатрана у больных с неклапанной ФП и ХБП.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати. 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. Опубликованные работы отражают основные положения диссертационной работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет. К замечаниям, не умаляющим ценность диссертации и не влияющих на общую положительную оценку можно отнести не корректные термины, применяемые при описании результатов исследования: в работе

было проведено сопоставление групп по средним величинам непрерывных показателей и частотам встречаемости дискретных признаков без расчёта отношения шансов или относительного риска, не был выполнен регрессионный анализ, поэтому такие термины как “риск развития”, “связь” и тем более “влияние” при представлении полученных результатов видятся неуместными.

Заключение. Таким образом, диссертационная работа Скрипка Алёны Игоревны «Антикоагулянтная терапия пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в сочетании с хронической болезнью почек: фармакогенетический подход к прогнозированию эффективности и безопасности дабигатрана» является законченной оригинальной научно-квалификационной работой, в которой предложено решение одной из насущных задач кардиологии и клинической фармакологии, связанной с необходимостью уточнения клинического значения фармакогенетического исследования у больных с ФП и ХБП, получающих прямые пероральные антикоагулянты.

По актуальности, примененному комплексу методов, объёму и методическому уровню, научной новизне и практической значимости работа 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 Алёна Игоревна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 – кардиология, 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв рассмотрен и утвержден на совместном заседании отделов профилактической фармакотерапии и фундаментальных и клинических

проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях ФГБУ «НМИЦ ТПМ»
Минздрава России. Протокол №3 от 23.03.2021.

Отзыв составили:

доктор медицинских наук (14.01.05 – Кардиология, медицинские науки),
руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при
неинфекционных заболеваниях ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России


_____ Явелов Игорь Семенович

доктор медицинских наук (14.01.05 – Кардиология, медицинские науки),
профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ФГБУ
«НМИЦ ТПМ» Минздрава России


_____ Марцевич Сергей Юрьевич

Подписи д.м.н. Явелова И.С. и проф. Марцевича С.Ю. заверяю.

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, к.м.н.


_____ Поддубская Елена Александровна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный
медицинский исследовательский центр терапии и профилактической
медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3; тел. 8 (495) 623-
86-36; email: gnicpm@gnicpm.ru; сайт: <https://www.gnicpm.ru>.