

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук (14.01.05 – кардиология), профессора Михина Вадима Петровича 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.

На сегодняшний день фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее распространенных в популяции нарушением ритма сердца. На сегодняшний день продолжает оставаться масса спорных моментов по тактике медикаментозной терапии, особенно это касается применения антикоагулянтных препаратов. Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) являются единственным классом препаратов с доказательной базой по снижению риска развития тромбоэмболических осложнений у больных с ФП. Однако в реальной клинической практике в большинстве случаев ФП манифестирует на фоне полиморбидной патологии, одной из которых является хроническая болезнь почек (ХБП). ХБП является крайне значимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Широкая распространенность в популяции сочетания ФП и ХБП приводит к увеличению риска геморрагических осложнений, а также необоснованному снижению дозы ПОАК. Одним из ведущих препаратов выбора из группы ПОАК у этой категории больных является дабигатран, на фармакокинетику которого максимальное влияние оказывает состояние функции почек. При этом дабигатран является единственным ОАКП, в

отношении которого предпринимались попытки оценить влияние генетического статуса пациента на клинические исходы ФП при лечении этим препаратом.

Крайне важно, что до настоящего времени отсутствуют исследования, посвященные изучению влияния фармакогенетики и фармакокинетики на эффективность и безопасность терапии дабигатраном у пациентов с ФП и ХБП в российской популяции. Поэтому работа Скрипка А.И., посвященная прогнозированию эффективности и безопасности терапии дабигатраном больных с ФП неклапанной этиологии в сочетании с ХБП на основе фармакогенетических и фармакокинетических исследований, безусловно, является весьма актуальной для принятия решений по лечению таких пациентов в повседневной клинической практике.

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

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных Скрипка А.И., определяется соответствием поставленной цели и задач полученным результатам. Научная работа хорошо спланирована, в исследование набрано достаточное количество пациентов и проведено соответствующее количество фармакокинетических и фармакогенетических тестов. Для стратификации рисков и расчета показателей фильтрационной функции почек использованы актуальные на момент проведения исследования шкалы и формулы, в частности, для оценки тромботических рисков использована шкала CHA₂DS₂-VASc, геморрагических рисков – шкала HAS-BLED, стадии ХБП – СКФ по СКД-EPI. Сделан акцент на использование формулы Кокрофта-Голта при расчете функции почек при приеме ПОАК. Несомненным достоинством настоящей диссертационной работы является ее проспективный характер, выполнение в условиях реальной клинической практики, а также использование фармакогенетического тестирования для данной когорты пациентов.

Научная новизна исследования и результатов, полученных и сформулированных в диссертации.

Диссертация Скрипка А.И. выполнена на достаточном количестве клинического материала: 112 пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной

этиологии и сопутствующей ХБП 3 стадией. Статистическая обработка проведена с применением современных статистических методик и программ.

Новизна работы заключается во впервые проведенном в российской популяции проспективном исследовании пациентов с ФП и ХБП, и проведением фармакогенетического и фармакокинетического тестирования с оценкой риска геморрагических и тромбозмболических осложнений на фоне приема дабигатрана.

Значимость полученных результатов для науки и практики.

Значимость указанной работы для науки и практики определяется тем, что была продемонстрирована сопоставимая эффективность и безопасность двух доз дабигатрана у пациентов с ФП и ХБП при осуществлении тщательного мониторинга за пациентами, при любом из вариантов III стадии ХБП. В ходе проведения диссертационного исследования были выявлены факторы, оказывающие значимое влияние на безопасность дабигатрана. Проанализированы фармакогенетические детерминанты, способные оказывать влияние на кинетику дабигатрана и риски развития геморрагических осложнений у пациентов. Все это в совокупности может стать основой для разработки алгоритмов персонализированного применения антикоагулянтной терапии дабигатраном у пациентов с ФП и ХБП.

Содержание диссертации и ее завершенность.

Диссертационная работа Алены Игоревны Скрипка соответствует паспорту специальности «кардиология» - 14.01.05 и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Диссертация построена по традиционной схеме: изложена на 130 страницах машинописного текста и состоит из 4 стандартных глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты и обсуждение). В главе «Результаты» дополнительно представлены клинические иллюстрации - описание двух клинических наблюдений пациентов с геморрагическими событиями и развернутыми результатами фармакогенетического тестирования. Список литературы включает 14 отечественных

и 92 зарубежных источников. Работа наглядно иллюстрирована 24 таблицами и 25 рисунками.

Во введении убедительно обоснована актуальность исследования, поставлены цель и задачи исследования, четко сформулированы научная новизна и практическая значимость работы.

В обзоре литературы подробно изложена эпидемиология ФП и ХБП, детально рассмотрена проблема использования антикоагулянтов при сопутствующей ХБП, обсуждены немногочисленные работы, посвященные изучению влияния носительства определенных генетических полиморфизмов на риски развития геморрагических и тромбоемболических событий, обозначены нерешенные на сегодняшний день вопросы в указанной области, сделано заключение, обосновывающее необходимость выполнения собственных исследований, сформулированных в цели и задачах диссертации.

В главе «Материалы и методы» представлены критерии включения и исключения из исследования, изложен его дизайн, приведена сравнительная характеристика исследуемых групп, описаны лабораторные и инструментальные методы, выбранные для обследования больных. В частности, были выполнено длительное (более 1 года) клиническое наблюдение, использовались шкалы оценки риска тромбоза и кровотечений, ультразвуковое исследование сердца, почек, суточное мониторирование ЭКГ, оценка полиморфизмам генов, регулирующих метаболизм и экскрецию дабигатрана методом полимеразной цепной реакции, выполнялась оценка фармакокинетики дабигатрана, методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Приведены методы статистической обработки данных, которые представляются современными, информативными, соответствующими цели и задачам исследования.

В главе «Результаты» подробно изложены полученные данные. Приведены подробные характеристики всех включенных в работу пациентов, а также отдельно по группам с учетом назначенной дозы дабигатрана, оценена динамика функции почек за время наблюдения, сопоставлено количество геморрагических

осложнений терапии в каждой из групп. Указаны результаты фармакогенетического и фармакокинетического исследования, в том числе выявлены факторы, потенциально влияющие на уровни остаточной равновесной концентрации дабигатрана. Представлены результаты влияния уровня остаточной концентрации дабигатрана и носительства полиморфизмов генов на риски развития гемorragических и тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП и ХБП. Изложенный материал наглядно иллюстрирован.

В разделе «Заключение» проводится подробное обсуждение полученных результатов, их трактовка и сопоставление с современными данными отечественной и мировой литературы. Представленный в разделе анализ, последовательно и логично обобщает и связывает воедино полученные результаты, а его раздела свидетельствует о глубокой проработке автором полученной информации.

Выводы соответствуют поставленным в исследовании задачам, представляются обоснованными и логично вытекают из результатов работы. Практические рекомендации также обоснованы, полностью соответствуют содержанию диссертационного исследования, содержат перечень конкретных предложений. В частности, сформулированы практические рекомендации по антикоагулянтной терапии дабигатраном у пациентов с ФП и ХБП, обоснована целесообразность применения фармакокинетического и фармакогенетического тестирования как инструмента персонализированной медицины.

Диссертация представляет собой законченное исследование, содержащее научную новизну, имеющее конкретное практическое значение и перспективы дальнейшей разработки указанной темы. Диссертация написана живым литературным языком.

Автореферат отражает наиболее важные результаты, полученные в ходе выполнения работы. Основные положения работы докладывались на различных профильных конференциях и конкурсах, в том числе и международных. По материалам исследования опубликовано 8 работ, в том числе 4 – в рецензируемых журналах, определенных перечнем ВАК РФ.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет. В плане научной дискуссии, хотелось бы задать автору следующие вопросы.

1. Почему полиморфизм гена ABCB1, определяющий образование Р-гликопротеида, регулирующего элиминацию дабигатрана, не влиял на фармакокинетику препарата, а риск развития геморрагических осложнений ассоциирован с уровнем гиперкалиемии и гиперурикемией, но не связан со скоростью клубочковой фильтрации и клиренсом креатинина.
2. Представляется ли на взгляд автора целесообразным проведение в дальнейших исследованиях сравнительной оценки значимости (удельного веса) выявленных генетических и метаболических критериев, ассоциированных с фармакокинетикой дабигатрана и степенью риска геморрагических осложнений.

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 по оптимизации фармакологической профилактики тромбоэмболических и геморрагических осложнений у больных с ФП на фоне ХБП путем индивидуализации тактики антикоагулянтной терапии дабигатраном на основе результатов фармакогенетического и фармакокинетического исследований.

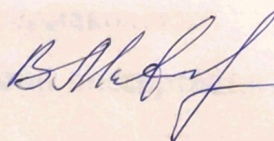
По актуальности, научной новизне и практической значимости, объему и методическому уровню работа, имея важное теоретическое и практическое значение, соответствует требованиям п.16 «Положения о присуждении ученых степеней Университета», утвержденного приказом ректора ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»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

«23» марта _____ 2021 г.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук (14.01.05 – Кардиология, медицинские науки), профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Курский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации,

 Михин Вадим Петрович

М.П.

Подпись д.м.н., профессора Михина В.П.

ЗАВЕРЯЮ

ученый секретарь ученого совета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктор биологических наук, доцент



Медведева

Ольга Анатольевна

305041, г. Курск, ул. Карла Маркса

телефон: +7(4712)588-137

e-mail: kurskmed@mail.ru