

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской работе
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М.Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
кандидат медицинских наук, доцент

Бутнару Д.В.

«14 сентября 2020» г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

на основании решения заседания кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Диссертация «Антикоагулянтная терапия пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в сочетании с хронической болезнью почек: фармакогенетический подход к прогнозированию эффективности и безопасности дабигатрана» выполнена на кафедре факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Скрипка Алена Игоревна, 1992 года рождения, гражданка РФ, окончила ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ в 2015 году по специальности «Лечебное дело».

В 2017 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности «Кардиология». Отчислена из аспирантуры в 2020 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1099/Ао выдана 30 сентября 2020 г. ФГАОУ ВО Первый МГМУ им И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научные руководители:

Фомин Виктор Викторович, член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой факультетской терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. Сеченова

Сычев Дмитрий Алексеевич, член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Тема диссертационного исследования была утверждена в редакции: «Антикоагулянтная терапия пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в сочетании с хронической болезнью почек: фармакогенетический подход к прогнозированию эффективности и безопасности дабигатрана» на заседании Ученого совета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 4001/АС-32 от 01.11.2017 г.

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Антикоагулянтная терапия пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в сочетании с хронической болезнью почек: фармакогенетический подход к прогнозированию эффективности и безопасности дабигатрана», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 – кардиология и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, принято следующее заключение:

• **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа 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 на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 – кардиология и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

• **Актуальность темы диссертационного исследования обусловлена** высокими показателями распространенности ФП и ХБП в популяции, а также увеличением их распространенности с возрастом. В комбинации друг с другом ФП и ХБП являются независимыми факторами риска развития ишемического инсульта (ИИ)/транзиторной ишемической атаки (ТИА) или

системных тромбоэмболических осложнений (ТЭО). Одним из наиболее острых вопросов, обсуждаемых исследователями, остается антикоагулянтная терапия – как добиться максимальной эффективности препарата и снизить количество нежелательных побочных явлений. Наиболее перспективным в клинической практике инструментом персонализированного подхода к назначению лекарственного средства является фармакогенетическое тестирование, т.е. процесс выявления конкретных полиморфизмов генов, влияющих на фармакологический ответ. Так лишь только в отношении дабигатрана этексилата был проведен полногеномный анализ (субанализ исследования RE-LY), в ходе которого были выявлены потенциальные гены, ассоциированные с рисками геморрагических и тромбоэмболических осложнений. Было выявлено, что у носителей полиморфизма rs2244613 гена CES1 (32,8% из них составили европейцы) наблюдалось снижение остаточной концентрации дабигатрана на 15%, что в дальнейшем приводило к снижению риска кровотечений на 27%. На сегодняшний день за исключением рекомендаций, изложенных в инструкции к препарату о необходимости уменьшения суточной дозы дабигатрана в случае возраста пациента более 80 лет и ряда факторов, увеличивающих риски геморрагических событий, четкого алгоритма дозирования дабигатрана нет. Проанализировав течение фибрилляции предсердий и болезни почек, возможные риски кровотечений и тромбоэмболических осложнений и исследовав фармакогенетические и фармакокинетические характеристики, появится возможность персонализированно подойти к выбору дозы дабигатрана, и, таким образом, добиться максимальной эффективности и безопасности применения препарата. Вышеперечисленные аспекты явились основой к выполнению данного исследования, предопределив его цель и задачи.

• **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе Скрипка А.И., получены ею самостоятельно на базе Факультетской терапевтической клиники им. В.Н. Виноградова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). В исследование были включены 112 пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии и хронической болезнью почек 3А и 3В стадиями. Автор принимала непосредственное участие во всех этапах подготовки и планирования исследования, подведения теоретической базы и оценки степени разработанности проблемы, клинической реализации поставленных задач, создания электронной базы данных, статистической обработки материала, оценки результатов работы и подготовки научных публикаций и докладов, и наконец, использования полученных разработок в клинической практике.

• **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Автором проделана большая работа по клиническому обследованию и лечению 112 пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии и хронической болезнью почек, получающих терапию дабигатраном этексилатом. Выводы и практические рекомендации автора диссертации

основаны на результатах ведения достаточного количества пациентов. Протокол обследования и наблюдения за пациентами соответствует цели и задачам исследования. Результаты исследования научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

- 1) Впервые проведено проспективное наблюдательное исследование проведением фармакогенетического тестирования среди пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек наряду с оценкой риска кровотечений и тромбоэмболических осложнений на фоне приема дабигатрана.
- 2) В отечественной практике впервые исследовано влияние носительства полиморфизмов генов CES1 и ABCB1 как на фармакокинетику дабигатрана, так и на связанные с ними риски развития нежелательных побочных явлений.
- 3) Впервые было продемонстрировано отсутствие влияния отобранных полиморфизмов генов на остаточную равновесную концентрацию и риски геморрагических и тромбоэмболических событий, несмотря на противоположные данные, полученные в ходе исследования RE-LY Genetics.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

- 1) Была продемонстрирована сопоставимая безопасность двух доз дабигатрана 110 и 150 мг 2 раза в сутки у пациентов с ФПНЭ и ХБП.
- 2) При анализе геморрагических событий у пациентов с ФПНЭ и ХБП были выявлены клинические и лабораторно-инструментальные показатели, оказывающие достоверно значимое влияние на безопасность дабигатрана.
- 3) Были определены факторы, потенциально влияющие на фармакокинетику дабигатрана у пациентов с ФПНЭ и сниженной функцией почек.
- 4) Продемонстрировано отсутствие достоверно значимого влияния полиморфизмов генов CES1 и ABCB1 на риски развития геморрагических и тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФПНЭ и ХБП, получающих терапию дабигатрана этексилат.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научной работы заключается в том, что впервые в российской популяции у пациентов с ФП и ХБП, получающих терапию дабигатраном, было проведено фармакогенетическое и фармакокинетическое тестирование с длительным периодом наблюдения. Помимо этого, были определены клинические и генетические детерминанты, ассоциированные с повышенным риском геморрагических осложнений. На основе полученных результатов были дополнены данные по фармакокинетики и фармакогенетике пациентов с ХБП и ФП, получающих антикоагулянтную терапию. Результаты настоящего исследования могут стать основой для разработки алгоритмов персонализации применения дабигатрана у пациентов с ФП и ХБП.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**
Результаты исследования используются в работе терапевтического отделения Клиники факультетской терапии №1 им. В.Н. Виноградова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), в учебном процессе на кафедре факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), а также на кафедре клинической фармакологии и терапии им. Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России – имеются соответствующие утвержденные акты внедрения.

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**
Рассмотрение исследования в рамках диссертационной работы «Антикоагулянтная терапия пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в сочетании с хронической болезнью почек: фармакогенетический подход к прогнозированию эффективности и безопасности дабигатрана» проводилось на заседании Локального этического комитета (выписка из протокола № 11-17 от 06.12.2017 г.). Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Антикоагулянтная терапия пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в сочетании с хронической болезнью почек: фармакогенетический подход к прогнозированию эффективности и безопасности дабигатрана».

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**
Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Скрипка А.И. соответствует специальностям 14.01.05 – кардиология и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 7 работ, в том числе 6 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук (из них 2 статьи в зарубежных научных изданиях, индексируемом Scopus, WoS и др.), 1 монография.

Статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России¹ (не менее 2):

1) Скрипка А. И., Когай В. В., Листратов А. И., Соколова А. А., Напалков Д. А., Фомин В. В. Персонализированный подход к назначению прямых оральных антикоагулянтов: от теории к практике // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, №7. – С. 111-120. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000045.

¹ 1 С 1 января 2021 года будут действовать требования, изложенные в п.20 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

2) Соколова А. А., Скрипка А. И. Прямые оральные антикоагулянты: первая подушка безопасности // Медицинский совет. – 2019. – №5. – С. 6-12. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-5-6-12.

3) Скрипка А. И., Бочков П. О., Акмалова К. А., Шевченко Р. В., Крупенин П. М., Когай В. В., Листратов А. И., Крайняя А. С., Напалков Д. А., Гуринович О. С., Соколова А. А., Фомин В. В., Сычев Д. А. Безопасность применения дабигатрана у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек: фармакокинетические и фармакогенетические аспекты // Медицинский совет. – 2019. – №21. – С. 65-73. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-21-65-73.

в иных изданиях:

1) Напалков Д. А., Соколова А. А., Габитова М. А., Даабуль И. С., Колпачкова Е. В., Крупица К. С., Скрипка А. И. Прямые оральные антикоагулянты. Справочник кардиолога. Издательский дом "АБВ-пресс" (Москва).

2) Скрипка А. И., Крупенин П. М., Бочков П. О., Акмалова К. А., Когай В. В., Соколова А. А., Напалков Д. А., Сычев Д. А. Влияние полиморфизмов CES1 и ABCB1 на уровне остаточной равновесной концентрации и геморрагические осложнения у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2019. – №2. – С. 29-30. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10056.

3) Skripka A., Sychev D., Bochkov P., Shevchenko R., Krupenin P., Kogay V., Listratov A., Krainyaya A., Gurinovich O., Sokolova A., Napalkov D. and Fomin V. Factors affecting trough plasma dabigatran concentrations in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease // High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention. – 2020. – №27. – С. 151–156. DOI: 10.1007/s40292-020-00373-2.

4) Sychev D., Skripka A., Ryzhikova K., Bochkov P., Shevchenko R., Krupenin P., Ivashchenko D., Kogay V., Listratov A., Krainyaya A., Gurinovich O., Sokolova A., Napalkov D. and Fomin V. Effect of CES1 and ABCB1 genotypes on the pharmacokinetics and clinical outcomes of dabigatran etexilate in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease // Drug Metabolism and Personalized Therapy. – Т. 35, №1. DOI: 10.1515/dmpt-2019-0029.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) IV Международный форум антикоагулянтной и антиагрегантной терапии ФАКТplus (Москва, 2019 г.),

2) V ежегодная международная конференция «Кардиоваскулярная фармакотерапия» совместно с рабочей группой Европейского общества кардиологов (Москва, 2019 г.),

3) Вторая Российская зимняя Школа молодых ученых и врачей по фармакогенетике и персонализированной терапии (Москва, 2019 г.),

4) Третья Российская зимняя Школа молодых ученых и врачей по фармакогенетике, фармакогеномике и персонализированной терапии,

European Society of Pharmacogenomics and Personalised Therapy (Москва, 2020 г.).

Диссертация соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней Университета и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Скрипка Алены Игоревны «Антикоагулянтная терапия пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в сочетании с хронической болезнью почек: фармакогенетический подход к прогнозированию эффективности и безопасности дабигатрана» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 – кардиология и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Заключение принято на совместном заседании кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Присутствовало на заседании 18 чел.

Результаты голосования: «за» – 18 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 2 от «11» сентября 2020 г.

Председательствующий на заседании

Профессор кафедры

Факультетской терапии №1

Института клинической медицины

им. Н.В. Склифосовского

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова

(Сеченовский Университет),

доктор медицинских наук



Благова О.В.