

## **Заключение**

**диссертационного совета ДСУ 208.001.05 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.**

аттестационное дело № 74.01-24/22-2021

решение диссертационного совета от 13 апреля 2021 года № 5

О присуждении Скрипка Алене Игоревне, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Антикоагулянтная терапия пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в сочетании с хронической болезнью почек: фармакогенетический подход к прогнозированию эффективности и безопасности дабигатрана» в виде рукописи по специальностям 14.01.05 – Кардиология и 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 09 марта 2021 г., протокол № 4 диссертационным советом ДСУ 208.001.05 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора Университета № 0461 от 28.05.2020г.).

Скрипка Алена Игоревна, 1992 года рождения, в 2015 году окончила с отличием ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России г. Москва по специальности «лечебное дело».

В 2020 году окончила очную аспирантуру 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 работает ассистентом кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с 2020 года по настоящее время.

Диссертация на тему «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).

#### **Научные руководители:**

- член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор Фомин Виктор Викторович, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, кафедра факультетской терапии №1, заведующий кафедрой, проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию
- член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор, Сычев Дмитрий Алексеевич, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, ректор, кафедра клинической фармакологии и терапии, заведующий кафедрой.

#### **Официальные оппоненты:**

- Андреев Денис Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им.

И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, кафедра кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, заведующий кафедрой;

- Михин Вадим Петрович, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО "Курский государственный медицинский университет" Минздрава России, кафедра внутренних болезней №2, заведующий кафедрой – дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России г. Москва в своем положительном заключении, подписанном доктором медицинских наук Явelowым Игорем Семеновичем – руководителем отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях и доктором медицинских наук, профессором Марцевичем Сергеем Юрьевичем – руководителем отдела профилактической фармакотерапии указала, что 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» 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, объему 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 Алена Игоревна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 - Кардиология, 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология.

На автореферат диссертации поступил отзыв от: кандидата медицинских наук, доцента кафедры 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) – Меситской Динары Фератовны.

Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России г. Москва выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что два из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Соискатель имеет 8 опубликованных работ по теме диссертации, общим объемом 2,2 печатных листа, в том числе 4 статей в рецензируемых научных изданиях, (2 из них индексируются в базах данных Scopus), 2 статьи в зарубежных изданиях, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science, 1 статья в научно-практическом журнале, 1 монография.

**Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1- 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.

2- **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.

В связи с тем, что диссертация выполнена по двум специальностям 14.01.05 - Кардиология, 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология в состав диссертационного совета с правом решающего голоса введены три доктора наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология: Журавлева Марина Владимировна – доктор медицинских наук, Махова Анна Александровна – доктор медицинских наук, Савельева Марина Ивановна – доктор медицинских наук, которые являются членами диссертационного совета ДСУ 208.001.11 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора Сеченовского Университета № 0461 от 28.05.2020г.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

**Разработано** решение актуальной для медицины научной задачи по оценке риска развития геморрагических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек, получающих антикоагулянтную терапию дабигатраном.

**Предложен** пациент-ориентированный подход к выбору дозы антикоагулянтной терапии дабигатраном у пациентов с ФП и ХБП, основываясь на полученных данных фармакокинетического исследования.

**Доказано**, что наибольшее влияние на фармакокинетику дабигатрана оказывает хроническая болезнь почек: у пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин наблюдался достоверно более высокий уровень остаточной равновесной концентрации препарата.

**Выявлено**, что носительство полиморфизмов генов ABCB1 и CES1, а также уровень остаточной равновесной концентрации дабигатрана не оказывает достоверно значимого влияния на риск развития геморрагических и тромбоемболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек.

**Продемонстрировано**, что предикторами развития геморрагических осложнений у пациентов с ФП и ХБП являются повышенный уровень сывороточного калия и мочевой кислоты, а также сниженная фракция выброса левого желудочка по данным эхокардиографии. Значения скорости клубочковой фильтрации не ассоциированы с рисками развития кровотечений.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

**Применительно к проблеме диссертации результативно использован** комплекс современных инструментальных и лабораторных методов диагностики тромбоемболических и геморрагических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек, а также методы статистической обработки данных.

**Изучены** особенности фармакокинетики дабигатрана у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек, оценено влияние других клинических факторов на уровень остаточной равновесной концентрации препарата.

**Раскрыты** сроки развития, частота и спектр геморрагических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек.

**Проанализированы** полиморфизмы генов ABCB1 и CES1 у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек, произведена оценка их влияния на фармакокинетику дабигатрана и риски развития геморрагических и тромбоемболических осложнений.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

**Результаты, полученные в ходе 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).

**Определено** место фармакогенетического и фармакокинетического исследований при выборе дозы дабигатрана, назначаемого пациентам с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек для профилактики инсульта и системных эмболий.

Другие научные достижения, свидетельствующие о научной новизне и значимости полученных результатов: полученные результаты **будут использованы** в дальнейшей практике для ведения пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек, нуждающихся в назначении антикоагулянтной терапии дабигатраном.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:**

**Результаты** получены на современном сертифицированном оборудовании в соответствии с поставленными задачами.

**Теория** построена на основании результатов глубокого анализа литературных данных, представленных по изучаемой проблематике, и

согласуется с имеющимися в настоящее время экспериментальными и практическими данными по теме исследования.

**Идея** базируется на анализе и обобщении теоретико-практических данных зарубежных и отечественных исследований, анализе результатов практического применения используемых в работе методов и ранее полученных с их помощью данных.

**Использованы** значительный объем выборки, современные методы клинического обследования и лечения больных с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек, адекватные поставленным цели задачам методы сбора, регистрации и обработки исходной информации, что позволило получить достоверные результаты проведенного исследования.

**Проведено** сравнение авторских и литературных (отечественных и иностранных) данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике.

**Установлено**, что по данной тематике ранее исследования в РФ не проводились.

**Личный вклад соискателя состоит** в том, автор разработал дизайн и программу исследования, принимал участие в обследовании, подборе дозы дабигатрана и ведении 112 пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек. Автором самостоятельно проводилась подготовка биологического материала пациентов для дальнейшего проведения фармакокинетического и фармакогенетического исследования. Автором проанализированы частота и спектр развития таких клинических исходов у данной категории больных, как тромбоемболические и геморрагические события, а также факторы, потенциально оказывающие влияние на данные осложнения. Скрипка А.И. были освоены использованные в работе методы исследования, проведена статистическая обработка и анализ полученных данных. Диссертантом лично сформулированы выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту. Анализ и интерпретация полученных данных представлены автором в докладах и научных публикациях.



Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п. 16 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», утвержденным приказом ректора Сеченовского Университета от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 24 человек, присутствовавших на заседании из них 12 докторов наук по специальностям рассматриваемой диссертации (9 докторов наук по специальности 14.01.05 – Кардиология, и 3 доктора наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология), участвовавших в заседании, из 30 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора Сеченовского Университета, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали: за присуждение ученой степени - 24, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

На заседании 13 апреля 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Скрипка Алене Игоревне ученую степень кандидата медицинских наук.

Председатель  
диссертационного совета

Ученый секретарь  
диссертационного совета



Подзолков Валерий Иванович

Брагина Анна Евгеньевна

«15» апреля 2021 года