

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук,
руководителя отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при
неинфекционных заболеваниях Федерального государственного бюджетного
учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии
и профилактической медицины» Министерства здравоохранения
Российской Федерации Явелова Игоря Семёновича
о диссертации Чашкиной Марии Игоревны на тему «Безопасность и
эффективность ривароксабана у пациентов с поздними стадиями хронической
болезни почек, имеющих показания к антикоагулянтной терапии»,
представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальностям 3.1.20. Кардиология, 3.1.32. Нефрология.

Актуальность избранной темы. Пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП) и хронической болезнью почек (ХБП) часто встречаются во врачебной практике, поскольку частота обоих заболеваний увеличиваются с возрастом. Сочетание ФП и ХБП сопряжено с неблагоприятным прогнозом и высоким риском как ишемических, так и геморрагических осложнений. Терапия пероральными антикоагулянтами у этих пациентов проблематична из-за повышенного риска кровотечений. Поскольку все доступные в настоящее время прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) в той или иной степени выводятся почками, антикоагулянтная терапия (АКТ) у пациентов со сниженной расчетной скоростью клубочковой фильтрации (pСКФ) требует периодического контроля функции почек для возможной коррекции дозы. У пациентов с поздними стадиями ХБП использование ПОАК представляется спорным, учитывая небольшое количество клинических исследований, в которых был проанализирован профиль безопасности и эффективности этих препаратов. Вместе с тем известно, что пероральная АКТ антагонистами витамина К (АВК) связана с развитием нефропатии и кальцификации сосудов почек. С этой точки зрения терапия ПОАК может быть более перспективной, чем АВК.

В диссертации Чашкиной Марии Игоревны проанализирована распространенность ХБП поздних стадий среди пациентов кардиологических стационаров г. Москвы, ориентированных на оказание экстренной медицинской помощи, а также особенности АКТ в повседневной врачебной практике у больных с ХБП в сочетании неклапанной ФП. Оценена безопасность и эффективность ривароксабана в уменьшенной дозе по сравнению с варфарином. Соответственно, ее актуальность не вызывает сомнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. На первом, регистровом, этапе исследования по хорошо разработанному плану проведен анализ историй болезни и выписных эпикризов 9725 пациентов с неклапанной ФП с последующим выделением подгруппы пациентов с ХБП 3б-5 стадий или впервые выявленным устойчивым снижением рСКФ, проанализирована распространенность ХБП поздних стадий, коморбидности и рекомендованной АКТ при выписке. На втором, проспективном этапе, в рамках открытого исследования изучен профиль безопасности и эффективности ривароксабана по сравнению с варфарином в указанной популяции пациентов у 109 человек, рандомизированных в группу приема ривароксабана и варфарина в отношении 2:1. При подборе дозы варфарина автор использовал усовершенствованный алгоритм для пациентов с изменяющейся рСКФ.

Цель исследования ясно сформулирована, задачи вытекают из поставленной цели. Для анализа результатов использовались современные методы статистической обработки полученных данных, соответствующие цели изучения, его задачам и характеру первичного материала. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам исследования, логично вытекают из полученных результатов и детально обсуждены. Положения, выносимые на защиту, в полной мере отражают общие выводы исследования.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов. По результатам регистрового этапа представлены данные около 10 тыс. пациентов, что представляет собой одно из крупных подобных исследований в РФ. При анализе

почечной функции учтены критерии диагноза «ХБП» и при отсутствии достаточных критериев пациенты отнесены к группе впервые выявленного устойчивого снижения рСКФ. Охарактеризованы особенности назначения антикоагулянтных препаратов в данной когорте пациентов, учтены ошибки при назначении АКТ с учетом снижения рСКФ.

В проспективном рандомизированном этапе исследования продемонстрирован профиль безопасности и эффективности ривароксабана в редуцированной дозе, проанализирована динамика функции почек и гемоглобина при приеме АКТ. Использованный алгоритм подбора дозы варфарина с тщательное наблюдение за больными позволили достичь показатели МНО в рамках терапевтического диапазона у очень высокой доли пациентов (94%).

Значимость для науки и практики полученных автором результатов. В диссертационной работе представлены актуальные данные по распространенности неклапанной ФП и ХБП поздних стадий в ряде многопрофильных стационаров г. Москвы, оказывающих неотложную помощь. Выявлена высокая частота назначения антикоагулянтных препаратов пациентам с ФП и ХБП поздних стадий (89%), что, вероятно, может быть обусловлено закономерным увеличением риска кардиоэмболических осложнений с прогрессированием ХБП.

Изучено изменение функции почек при использовании ПОАК ривароксабана и варфарина у пациентов с ХБП 4 стадии. Показано, что на фоне приема ривароксабана реже развивались отдельные виды кровотечений, оцененные по критериям Всемирного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH). Та же тенденция отмечается при анализе кровотечений по критериям академического исследовательского консорциума (BARC).

Помимо стандартных методов описательной статистики для оценки динамики изменений уровня креатинина и рСКФ во времени по каждой группе были построены линейные смешанные модели, что позволило наглядно отразить данные динамики функции почек по расчетным формулам СКD-EPI и Кокрофта-Голта.

Практические рекомендации, разработанные в диссертации, применяются в УКБ №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Полученные результаты используются в лекционных материалах на кафедре кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Соответствие диссертации паспорту специальности. Научные положения диссертации соответствуют паспортам научных специальностей 3.1.20. Кардиология и 3.1.32. Нефрология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, пунктам 13, 14, 15 паспорта кардиологии, пунктам 1, 9, 11 паспорта нефрологии.

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных. По теме диссертации опубликовано 9 работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, и изданиях, включенных в международные индексируемые базы данных Scopus, 6 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 2 зарубежных конференции).

Структура и содержание диссертации. Диссертация Чашкиной Марии Игоревны построена по традиционному типу и включает введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение, выводы и практические рекомендации, ограничения исследования, список использованных сокращений и списка литературы.

Диссертация написана на русском языке в объеме 101 страницы, включает в себя 19 рисунков, 21 таблицу, клинический случай. В списке литературы указано 113 источников, из них 16 отечественных и 97 иностранных.

Во введении автором хорошо обоснована актуальность исследования, ясно сформулированы его цель и задачи, представлена научная новизна полученных результатов, их научное и практическое значение.

В обзоре литературы на 16 страницах полно отражены распространенность неклапанной ФП и ХБП поздних стадий, особенности влияния АКГ на течение ХБП, возможное негативное влияние АВК на функцию почек и нефропротективное действие ПОАК.

Материалы и методы исследования изложены в достаточной степени подробно и структурированно.

Исчерпывающе изложены результаты исследования, написаны логично и последовательно.

Обсуждение структурированно, отдельно выделен каждый пункт, соответствующий конечным точкам исследования. Результаты и выводы соответствуют целям и задачам работы, вытекают из полученных результатов и их обсуждения. Практические рекомендации соответствуют результатам проведенного изучения.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации. Автореферат диссертации соответствует требованиям ГОСТ, полностью отражает основное содержание диссертации. Содержит ряд рисунков и таблиц. В нем отражены актуальность диссертационной работы, степень разработанности темы, цели и задачи научной работы, новизна исследования, теоретическая и практическая значимость диссертационной работы, апробация результатов, положения, выносимые на защиту; кратко изложены материалы и методы исследования; дано краткое описание результатов исследования, их достоверность и обоснованность; сформулированы выводы и практические рекомендации; представлен перечень работ автора по теме диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.

Диссертация оформлена в полном соответствии с необходимыми требованиями. В диссертационной работе приведены рекомендации по использованию полученных результатов и сформулированных научных выводов.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

К не принципиальным замечаниям, которые не влияют на ее положительную оценку, можно отнести следующие.

1. Тема диссертации сформулирована несколько шире фактически проведенного изучения – заявлены пациенты с показаниями к антикоагулянтной терапии, тогда как в работе исследованы только больные с невлапанной ФП.

2. Практические рекомендации сформулированы несколько шире, чем позволяют результаты проведенного изучения.

Вопрос к автору по интерпретации результатов диссертационного исследования: насколько большая частота визитов у больных, рандомизированных в группу варфарина, могла повлиять на выявляемость кровотечений, особенно малых.

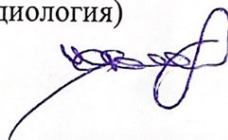
Заключение. Таким образом, диссертация Чашкиной Марии Игоревны на тему: «Безопасность и эффективность ривароксабана у пациентов с поздними стадиями хронической болезни почек, имеющих показания к антикоагулянтной терапии» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной научно-практической задачи современной кардиологии и нефрологии, связанной с назначением антикоагулянтной терапии для профилактики тромбоземболических событий среди пациентов с неклапанной ФП и ХБП поздних стадий. В ней с предложено решение следующих задач: 1) изучение распространенности ХБП поздних стадий у пациентов с неклапанной ФП, 2) оценка особенностей назначения АКТ пациентам с ХБП поздних стадий и впервые выявленного устойчивого снижения рСКФ до 15-29 мл/мин/1,73 м², 3) сравнение безопасности и эффективности ривароксабана у пациентов с ФП и ХБП 4 стадии и/или впервые выявленного устойчивого снижения рСКФ до 15-29 мл/мин/1,73 м², 4) оценка и сравнение динамики креатинина, рСКФ у пациентов с ХБП 4 стадии и/или впервые выявленного устойчивого снижения рСКФ до 15-29 мл/мин/1,73 м², принимающих ривароксабан или варфарин, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном

медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Чашкина Мария Игоревна – заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 3.1.20. Кардиология и 3.1.32. Нефрология.

Официальный оппонент:

руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук (3.1.20. Кардиология)

«22» ноября 2022



Явелов И.С.

Подпись доктора медицинских наук Явелова И.С. заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России,

к.м.н.



Поддубская Е.А.

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

Адрес: 101990, г.Москва, Петроверигский пер., 10, стр.3.

Тел.: 8 (495) 212-07-13.

Электронная почта: IYavelov@gnicpm.ru; сайт: <https://gnicpm.ru/>