

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук (14.01.05 – кардиология), профессора, профессора кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени академика Г.Ф. Ланга, директора института сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России Барановой Елены Ивановны на диссертацию Соколовой Анастасии Андреевны на тему: «Совершенствование стратегии профилактики инсульта у коморбидных пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким риском тромбоэмболических осложнений в амбулаторной практике», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук в Диссертационный Совет ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности 3.1.20. Кардиология.

Актуальность темы диссертации

Фибрилляция предсердий является одной из самых распространённых аритмий в кардиологической практике. По данным Европейского общества кардиологов (ESC), распространённость данной аритмии варьирует от 2 до 4% среди взрослого населения. Существует обоснованное предположение, что в ближайшие десятилетия встречаемость фибрилляции предсердий возрастет в два раза в связи с увеличением числа людей пожилого и старческого возраста, а также в связи с тем, что основные данной аритмии лежат заболевания, частота которых прогрессивно возрастает (гипертоническая болезнь, ожирение, ишемическая болезнь сердца). Фибрилляция предсердий значительно увеличивает риск развития инсульта, тем самым являясь значимым фактором, увеличивающим инвалидизацию и

смертность населения. Антикоагулянтная терапия является основой профилактики инсульта и системных эмболий, то есть тромбоемболических осложнений (ТЭО) у пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким риском эти осложнений. Эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии зависит от ряда факторов, таких как индивидуальные клинические характеристики пациентов, генетические особенности метаболизма лекарственных средств и приверженность больных к терапии. Разработка обоснованных подходов к индивидуализированному выбору антикоагулянтов в перспективе позволит повысить эффективность и безопасность профилактики инсультов и системных эмболий при фибрилляции предсердий и увеличить приверженность пациентов к лечению. В связи с этим представленная на отзыв диссертационная работа Соколовой Анастасии Андреевны является актуальной и освещает социально значимую проблему кардиологии.

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

Обоснованность научных положений диссертационной работы, сформулированных диссертантом, основывается на достаточном объёме проанализированного клинического материала и включает анализ данных 686 пациентов с фибрилляцией предсердий, получавших в качестве антикоагулянтной терапии прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), средняя продолжительность наблюдения за пациентами составила более 4-х лет. Соколова А.А. в своей работе использовала анализ широкого спектра клинико-демографических характеристик, лабораторно-инструментальных исследований, а также фармакогенетическое и фармакокинетическое тестирование, что позволило аргументированно ответить на вопросы, сформулированные в задачах исследования. Положения, выносимые на

защиту, и практические рекомендации, представленные в диссертации, являются обоснованными и соответствуют сформулированной цели исследования и поставленным задачам. Выводы, сделанные автором, рациональны и логично вытекают из полученных результатов.

Достоверность и научная новизна исследования

Достоверность результатов, полученных в исследовании, не вызывает сомнений. Методологически работа построена грамотно и соответствует поставленной цели и задачам. Проанализированные данные систематизированы и полноценно представлены графически в виде таблиц, схем, графиков и рисунков. Статистическая обработка материала проведена корректно и адекватно. В работу включены данные, описывающие клинико-демографические характеристики 686 пациентов с фибрилляцией предсердий. Обследование больных проводилось согласно современным клиническим рекомендациям по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий.

Автором впервые в РФ проведено длительное (продолжительностью более 4-х лет) наблюдательное исследование в параллельных группах с включением 686 пациентов с фибрилляцией предсердий, получавших ПОАК, у которых проведен анализ клинико-демографических характеристик, а также проведено генетическое тестирование и фармакокинетические исследования. Автором показано влияние старческого возраста (75 лет и старше) и различных сопутствующих патологий (сахарного диабета, хронической болезни почек, ожирения) на вероятность развития тромбозов и геморрагических событий у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне проводимой антикоагулянтной терапии. В обследуемой популяции проанализированы данные, влияющие не только на риск возникновения больших кровотечений, но и малых геморрагических событий на фоне приема ПОАК и на основе клинико-демографических

показателей построена логистическая регрессия для прогнозирования геморрагических событий.

Кроме этого, проведено фармакогенетическое тестирование пациентов, получающих в качестве антикоагулянтной терапии дабигатран и апиксабан.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные Соколовой Анастасией Андреевной данные вносят вклад в область знаний о применении ПОАК у пациентов с высоким тромбозэмболическим риском. Автор описывает особенности длительного применения антикоагулянтной терапии с оценкой различных вариантов исходов (смерть, тромбозэмболические осложнения, включающие инсульт, тромбоз глубоких вен и тромбозэмболию легочной артерии, геморрагические осложнения, включая не только большие и клинически значимые события, но и малые кровотечения различной локализации).

Проведен подробный анализ клинико-демографических характеристик, сопутствующей терапии, а также данных фармакогенетических и фармакокинетических исследований у пациентов с особенно высоким риском осложнений антикоагулянтной терапии» групп (пациенты с хронической болезнью почек и высоким индексом коморбидности). Это позволяет сфокусировать внимание лечащего врача на определенных клинических особенностях пациентов, влияющих на исходы длительной терапии ПОАК.

Научная новизна диссертационного исследования Соколовой Анастасии Андреевны заключается в определении причин отсутствия эффективности антикоагулянтной терапии и развития геморрагических осложнений этого лечения у больных с фибрилляцией предсердий на фоне длительной терапии, что определяется высоким значением индекса коморбидности Чарльсона. Диссертантом предложен метод прогнозирования геморрагических событий на фоне терапии прямыми антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий, основанный на модели логистической

регрессии. Определены факторы, влияющие на риск кровотечений у больных с фибрилляцией предсердий на фоне терапии ПОАК, к которым относятся не только большое число баллов по шкале риска кровотечений HAS-BLED, но и высокий индекс массы тела, низкое значение клиренса креатинина, применение статинов и ингибиторов протонной помпы, что отражает высокую коморбидность пациентов.

Работа, безусловно, имеет практическое значение, так как в результате длительного проспективного наблюдения диссертант убедительно показала низкую частоту тромбоэмболических и больших геморрагических событий на фоне длительной терапии прямыми антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий, что повышает уверенность врачей в целесообразности данной терапии. Автором предложена схема наблюдения за больными с фибрилляцией предсердий, получающими прямые антикоагулянты в амбулаторных условиях. Полученные данные позволяют практикующим врачам оптимизировать лечение антикоагулянтами больных с фибрилляцией предсердий, обращая особое внимание на факторы высокого риска кровотечений, некоторые из которых являются потенциально модифицируемыми (в частности, ожирение).

Следовательно, данные, полученные в работе, имеют важное значение для прогнозирования исходов и позволяют оптимизировать принципы амбулаторного ведения пациентов с фибрилляцией предсердий с точки зрения соблюдения баланса эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии. Выполненная автором работа открывает новые перспективы научных исследований по изучению подходов к антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Материалы диссертации используются 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 в практической работе терапевтического отделения Клиники факультетской терапии №1 им. В.Н.

Виноградова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Таким образом, представленная работа имеет большое практическое значение, что позволяет использовать полученные автором результаты в рутинной клинической практике в независимости от профиля лечебно-профилактического учреждения.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.20. Кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно — пунктам паспорта кардиологии 13, 14, 15.

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

Автором опубликовано 26 работ по результатам исследования, включая 25 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; из них 23 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer, 1 монографию.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация выполнена по классической схеме, изложена на 263 страницах печатного текста, структура диссертации соответствует стандартной схеме представления материала. Состоит из следующих глав: введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов исследований, обсуждения, выводов; практических рекомендаций и списка литературы, насчитывающего 217 источников - 49 отечественных и 168 зарубежных. Текст диссертации иллюстрирован 57 таблицами и 54 рисунками.

Все разделы диссертации представлены в достаточном объёме. Во введении четко охарактеризована актуальность темы исследования. Определены предмет, область и объект исследования, его научная новизна, сформулированы цели и задачи исследования, приведены основные положения, выносимые на защиту.

Подробно представлен обзор литературы по современному состоянию проблемы - эффективности и безопасности применения прямых оральных антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий и высоким риском тромбоэмболических осложнений. В обзоре представлен анализ влияния коморбидности (старческого возраста, наличия хронической болезни почек, сахарного диабета и ожирения) – факторов в наибольшей степени влияющих на риск развития геморрагических и тромбоэмболических событий. Несмотря на применение прямых оральных антикоагулянтов в течение более 10 лет и несомненные преимущества этих препаратов перед антагонистами витамина К, эффективность и безопасность применения прямых антикоагулянтов у каждого пациента по-прежнему не вполне прогнозируема. Фармакогенетические исследования ПОАК в определенной степени могут ответить на вопросы о персонифицированной терапии антикоагулянтами. Один из разделов литературного обзора посвящен современному состоянию этой проблемы. В обзоре освещены не решенные в полной мере проблемы, в

частности, ведение пациентов с ФП в периоперационном периоде, получающих антикоагулянты. В обзоре обоснована необходимость проведения подобного масштабного диссертационного исследования с длительным периодом наблюдения.

Во второй главе описаны материалы и методы исследований, использованные в диссертационной работе. Статистическая обработка материала выполнена на высоком методическом уровне.

В третьей главе подробно изложены результаты собственных исследований, в том числе анализ результатов длительного наблюдения за пациентами, получающими ПОАК с ФП, охарактеризованы предикторы возникновения тромбозов и геморрагических событий. Детально проанализирована антикоагулянтная терапия в многочисленных группах особого риска – у людей старческого возраста, с ХБП, сахарным диабетом и ожирением, в периоперационном периоде. Особый интерес представляют данные фармакогенетических и фармакокинетических исследований прямых антикоагулянтов (дабигатрана и апиксабана). Результаты собственных данных изложены подробно и логично.

Обсуждение полученных автором результатов конкретное, подробное и структурированное. Автор обоснованно и критически провел анализ собственных результатов и сопоставил их с данными зарубежных и отечественных работ по данной тематике, в том числе исходов антикоагулянтной терапии в сопоставлении с результатами европейских и Российских регистров. В обсуждении анализируются подходы к антикоагулянтной терапии и долгосрочному ведению пациентов высокого риска тромбозов и геморрагических осложнений и эта стратегия терапии сопоставлена с принципами лечения, опубликованными в зарубежной и отечественной литературе.

Особый интерес представляют результаты фармакогенетических и фармакокинетических исследований прямых оральных антикоагулянтов. Как и в ранее проведенных исследованиях, в диссертационной работе показана

высокая меж- и внутрииндивидуальная вариабельность концентраций дабигатрана, в определенной степени зависящая от тяжести ХБП. В работе не установлено предсказательной значимости полиморфизма гена ABCB1 *rs10456442* и CES1 *rs2244613*, что ни в коей мере не умаляет достоинств исследования, а лишь подчеркивает значимость тщательного анализа клинических данных при назначении прямых антикоагулянтов. Влияния генотипических особенностей пациентов на остаточную равновесную концентрацию апиксабана также получено не было. Автор обоснованно делает очень важный вывод о том, что отсутствие выявленных ассоциаций между носительством полиморфных вариантов исследованных генов и клиническими исходами не позволяет сделать вывод о целесообразности внедрения в повседневную клиническую практику фармакогенетического тестирования пациентов, получающих дабигатран и апиксабан.

Выводы и практические рекомендации обоснованы, соответствуют цели и поставленным задачам. Оформление соответствует ГОСТ 7.0.11–2011.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям и выводам, изложенным в диссертационной работе.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Принципиальных замечаний к работе нет.

В плане научной дискуссии имеется несколько вопросов к диссертанту:

1. Вами изучена частота тромбозмболических и геморрагических осложнений на фоне терапии прямыми оральными антикоагулянтами у

пациентов высокого риска (старческого возраста, с ХБП, сахарным диабетом и ожирением) и предложена схема амбулаторного наблюдения за больными этих групп повышенного риска событий. Нередко пожилой возраст, сахарный диабет, ожирение и ХБП сочетаются у одного больного с ФП, получающего антикоагулянты. Изменится ли тактика введения больного в этом случае?

2. Почему несоблюдение рекомендованных перипроцедурных схем антикоагулянтной терапии значительно повышает число кровотечений в раннем послеоперационном периоде, но не влияет на частоту тромбоэмболических осложнений?

3. Как снизить риск кровотечений на фоне терапии антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Соколовой Анастасии Андреевны на тему: «Совершенствование стратегии профилактики инсульта у коморбидных пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким риском тромбоэмболических осложнений в амбулаторной практике» на соискание ученой степени доктора медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии соответствующего научного направления 3.1.20. Кардиология и осуществлено решение крупной научной проблемы, имеющей важное народнохозяйственное значение – разработка индивидуализированного подхода к амбулаторному ведению пациентов с фибрилляцией предсердий, что соответствует требованиям п. 15. Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном

