ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук (14.01.05 – кардиология), профессора Дмитрия Викторовича Дуплякова на диссертацию Габитовой Марии Александровны «Факторы, определяющие риск развития геморрагических осложнений у пациентов старше 75 лет с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии на терапии прямыми пероральными антикоагулянтами», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 «кардиология»

Актуальность темы исследования

В структуре распределения пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, преобладают именно пожилые больные, причем наряду с увеличением возраста нарастает и частота различного рода осложнений. Речь идет не только о проблемах, связанных непосредственно с нарушением ритма сердца, но и ассоциированных с медикаментозной терапией фибрилляции предсердий, в частности, применением антитромботических препаратов. Обязательная в данном случае антикоагулянтная терапия, призванная бороться с различного рода тромботическими осложнениями (преимущественно ишемическим кардиоэмболическим инсультом), способна стать триггером геморрагических событий, вплоть до летальных. Учитывая все более широкое применение прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) по сравнению с антагонистами витамина К в популяции пациентов старше 75 лет все чаще встает вопрос о более персонифицированном подходе в отношении выбора полной или редуцированной дозы препарата, а также о методах прогнозирования кровотечений различной степени тяжести в исследуемой популяции. Кроме того, автор проводит непосредственное сравнение препаратов из группы ПОАК между собой, подтверждая их эквивалентный уровень безопасности у пациентов старше 75 лет.

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

Работа выполнена на высоком методическом уровне, выбор методов исследования соответствуют поставленной цели, реализация которой полностью решена в строгом соответствие с поставленными задачами, а полученные результаты исследования подтверждены методами статистического анализа. Авторские рассуждения с привлечением данных современной специфической научной литературы убеждают в высокой эрудированности исследователя и глубоких знаниях обсуждаемой проблемы. Методический уровень статистической обработки и анализа полученных результатов позволил автору сформулировать конкретные выводы. Основные положения, выносимые на защиту, сформулированы корректно и содержат конкретные данные, детально характеризующие результаты проведенного исследования. Главы хорошо иллюстрированы.

Использование современной, преимущественно англоязычной научной литературы доказывает высокую эрудированность автора и глубокие знания разрабатываемой темы.

Достоверность и новизна исследований и полученных результатов.

Результаты работы подтверждаются данными схожих по дизайну зарубежных исследований, что говорит о высокой степени их достоверности. Проведенное исследование предоставляет весьма исчерпывающие сведения об эквивалентном уровне безопасности ПОАК в исследуемой возрастной группе, а также о вкладе отдельных факторов в реализацию геморрагического риска.

Автор формулирует достаточно конкретную цель исследования и ставит необходимые для её решения задачи. Важно отметить, что подобный взгляд на оценку традиционных немодифицируемых факторов риска развития кровотечений в отечественной литературе встречается впервые.

Что касается научной новизны исследования, то она представлена новыми данными о сравнении степени безопасности длительного применения различных ПОАК в группе пациентов старше 75 лет, а также выявлением временного интервала от дебюта антикоагулянтной терапии, наиболее «опасного» в отношении реализации геморрагического риска.

Эти результаты приоритетны и получены на основании длительного наблюдения за пациентами упомянутой возрастной группы и данных комплексной сравнительной оценки клинических, биохимических и анамнестических данных.

Принципиальны и значимы впервые полученные данные о наличии периода «настороженности»: от старта терапии ПОАК до развития малого или клинически значимого небольшого кровотечения. Длительный период клинического наблюдения всех пациентов, включенных в диссертационное исследование, позволяет сделать однозначный вывод о том, в какой срок от дебюта антикоагулянтной терапии реализация геморрагического риска наиболее вероятна. Отдельного внимания заслуживают данные о том, что по истечении периода «настороженности», равного 12 месяцам, кровотечений не фиксировалось.

Кроме того, автором впервые показано, что при корректном назначении ПОАК в соответствующей клинической ситуации дозировке все препараты имеют эквивалентный уровень безопасности среди пациентов в возрасте старше 75 лет.

Значимость для науки и практики полученных результатов. Несомненна прикладная значимость результатов, демонстрирующих, что динамическое наблюдение пациентов с регулярным клиническим и лабораторным контролем, а также модификацией факторов риска и своевременной коррекцией терапии сопутствующих заболеваний дает возможность профилактировать геморрагические катастрофы у уязвимой группы пациентов.

Некоторые положения научной новизны, касающиеся не только «периода настороженности», но прогностической ценности лабораторных показателей в отношении реализации геморрагического риска, имеют прямой выход в клиническую практику.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Принимая во внимание представленные в диссертационной работе данные, целесообразно внедрить в рутинную клиническую практику кардиологических отделений, а также амбулаторного звена проведение комплексной анамнестической, клинической и лабораторной оценки состояния пациентов с фибрилляцией предсердий в возрасте ≥75 лет перед началом приема прямых пероральных антикоагулянтов, а также систематически осуществлять мониторинг данных пациентов в течение периода «настороженности», равного 12 месяцам. Также необходимо осуществлять своевременную коррекцию медикаментозной терапии сопутствующих заболеваний. Упомянутые меры позволять снизить количество геморрагических событий и повысить приверженность к терапии прямыми пероральными антикоагулянтами.

Содержание диссертации, ее завершенность.

Диссертационный труд выполнен в классическом стиле и состоит из введения, четырех стандартных глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение полученных результатов), а также заключения и выводов. Материалы работы представлены на 146 листах машинописного текста и содержат 27 таблиц и 21 рисунок. Список цитируемой литературы включает 166 источников, из которых 12 – отечественные и 154 – зарубежные.

Во введении автор обосновывает актуальность разрабатываемой темы, формулирует цель и задачи исследования, определяет положения,

выносимые на защиту и научную новизну исследования. Цель работы конкретна и корректна. Условием её достижения выступают результаты изучения большого массива оцениваемых клинических и биохимических параметров у пациентов старшей возрастной группы, страдающих фибрилляцией предсердий и получающих прямые пероральные антикоагулянты в рамках тромбопрофилактики. Кроме того, проводится оценка анамнестических данных, в том числе длительности приема ПОАК, перенесенных кровотечений различной степени тяжести. Поставленная цель решается продуманными клиническими наблюдениями. Задачи соответствуют цели работы.

В обзоре литературы автор освещает значительный массив сведений о распространенности фибрилляции предсердий в популяции, распределении частоты встречаемости аритмии в различных возрастных и социальных группах пациентов, ее ассоциированности с сопутствующими заболеваниями. Детально анализируется информация о возможности применения антикоагулянтов в качестве профилактики ишемических событий, как потенциально летального осложнения фибрилляции предсердий. Приводится исчерпывающая и однозначная информация о большей безопасности применения ПОАК по сравнению с антагонистами витамина К, в частности, варфарина, в популяции пациентов старше 75 лет. Соискатель демонстрирует глубокие знания в области проблемы применения антикоагулянтов у пациентов старшей возрастной группы, а также особенностей психоэмоционального статуса исследуемых больных с вероятным геморрагическим риском. Особый интерес представляет раздел обзора литературы, посвященный изложению проблемы синдрома старческой астении.

Такой вариант преподнесения информации выступает основой для вычленения и обозначения задач диссертационной работы, необходимости их решения и определяет направление построения плана исследования.

В главе «Материалы и методы исследования» приведены данные о сформированных группах и выборке в целом. Рассматривается дизайн исследования с критериями включения и исключения и приводится информация об использованных в работе методах диагностики. Использованные методы информативны, воспроизводимы, вполне современны и адекватны для решения задач и достижения цели работы. Их специфичность, чувствительность и прогностическая значимость не вызывает сомнения. Хорошо представлены данные об инструментах статистической обработки.

В главах, содержащих информацию о собственных результатах исследования, последовательно приводятся данные об анамнестических и клинико-лабораторных характеристиках пациентов старше 75 лет, страдающих фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии и принимающих один из трех ПОАК (дабигатран, апиксабан или ривароксабан) в полной или редуцированной дозах. Автор дает не только общую характеристику выборки, но и сопоставляет пациентов различных групп по указанным параметрам. Для комплексной оценки используются традиционные шкалы расчета риска геморрагических и ишемических осложнений. Автор детально характеризует пациентов, перенесших малые и клинически значимые небольшие кровотечения на фоне приема ПОАК, приводит исчерпывающие данные относительно числа геморрагических событий в группах различных антикоагулянтов, их локализации, количества отмен и замен ПОАК. Автором убедительно демонстрируется длительность «периода настороженности», в течение которого регистрируется наибольшее количество кровотечений.

Глава «Обсуждение полученных результатов» написана грамотно, хорошим литературным языком, содержит развернутый анализ проведенного исследования и обоснованно подводит к сформулированным в работе выводам.

Характеристика публикаций автора по теме диссертации.

Основные положения диссертационного исследования отражены в 6 печатных работах, 5 из которых представлены в изданиях, включенных в утвержденный ВАК «Перечень периодических изданий».

Соответствие автореферата основным положениям.

Автореферат соответствует содержанию диссертационной работы и содержит её основные положения.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.

Положительно оценивая выполненное исследование, позволю себе задать вопросы, на которые хотелось бы получить разъяснения:

1. Наибольшее число случаев ТИА было зарегистрировано у пациентов, принимавших апиксабан. С чем это было связано по Вашему мнению?
2. Максимальный возраст пациентов в Вашем исследовании составил 95 лет. Как Вы считаете до какого возраста можно рассчитывать на снижение риска неблагоприятных исходов и, соответственно, увеличение продолжительности жизни при условии назначения ПОАК?

Заключение

Учитывая актуальность, уровень методического подхода, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, объём проведенных исследований, считаю, что диссертационное исследование Габитовой Марии Александровны «Факторы, определяющие риск развития геморрагических осложнений у пациентов старше 75 лет с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии на терапии прямыми пероральными антикоагулянтами», является законченной научно-исследовательской работой, посвященной решению важной задачи кардиологии – прогнозированию геморрагического риска при длительном применении прямых оральных антикоагулянтов у возрастных пациентов. Работа

полностью отвечает требованиям п. 16 «Положения о присуждении ученых степеней Университета" утвержденного приказом ректора ФГБОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) от 31.01.2020 года № 0094/Р», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.05 – кардиология.

Официальный оппонент

Официальный оппонент
Заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова»,
доктор медицинских наук
(научная специальность 14.01.05 – кардиология),

«17» 09 2020 г. Дупляков Дмитрий Викторович

Место работы: ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова»
Адрес: 443070, г. Самара, ул. Аэродромная, д. 43
Тел.: +7 (846) 373-70-02
E-mail: 6021@mail.ru
Сайт: https://www.cardio63.ru/

Подпись заместителя главного врача по медицинской части ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова», доктора медицинских наук, профессора Д.В. Дуплякова «заверяю»

Начальник отдела кадров ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова» И.П. Семенова