

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук (14.01.05 Кардиология), профессора Напалкова Дмитрия Александровича на диссертацию Батуриной Ольги Александровны на тему: «Комбинированная антитромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром: эффективность и безопасность», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.001.05 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 Кардиология, 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы исследования

По данным многочисленных исследований у каждого шестого пациента с острым коронарным синдромом (ОКС) диагностируется фибрилляция предсердий (ФП). Комбинированная терапия антиагрегантами и антикоагулянтами может приводить к увеличению вероятности развития геморрагических событий. В ряде РКИ оценивалось применение сниженных доз прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) и уменьшение компонентов антитромботической терапии для повышения безопасности лечения. Потребность в выявлении потенциальных клинических факторов, ассоциированных с повышенным риском кровотечений, привела к тому, что в мире стали активно изучать фармакокинетику и фармакогеномику лекарственных средств. Исследование полиморфизмов генов, потенциально влияющих на фармакокинетику ПОАК, видится перспективным для повышения безопасности и эффективности антитромботической терапии.

Таким образом, изучение факторов, влияющих на развитие осложнений при приеме антитромботической терапии у больных ФП и ОКС является актуальным вопросом кардиологии.

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

Диссертационное исследование выполнено на высоком методологическом уровне. Автором проведен большой объем клинической работы, в ходе которой в общей сложности проанализированы данные 2206 пациентов, за 207 пациентами осуществлялось проспективное наблюдение в течение 1 года. Для получения результатов, которые впоследствии были детально изучены и сопоставлены с данными мировой литературы, использовались современные методы статистической обработки полученных данных. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов, в полной мере соответствуют поставленным цели и задачам исследования.

Таким образом, научные положения, выводы и практические рекомендации представленной диссертационной работы можно считать обоснованными.

Достоверность и научная новизна исследования и результатов, полученных и сформулированных в диссертации

Работа выполнена на достаточном по объему материале (2206 пациентов с ОКС, поступившие в два стационара г. Москвы с октября 2017 года по декабрь 2018 года) с использованием данных клинического обследования и лабораторных методов исследования.

Количественная оценка остаточной реактивности тромбоцитов, остаточной равновесной концентрации ривароксабана, и изучение полиморфизмов ряда генов проводилась 100 пациентам, включенным в наблюдательную часть исследования. Анализируемые величины корректно систематизированы и иллюстрированы в виде таблиц, графиков и рисунков.

Основные положения, выводы и практические рекомендации получены на основании адекватной статистической обработки данных с применением современного пакета статистических программ, достаточно обоснованы и

аргументированы, что не вызывает сомнений в достоверности результатов, полученных автором.

Автором впервые продемонстрировано, что оценка остаточной реактивности тромбоцитов, остаточная равновесная концентрация ривароксабана и наличие полиморфизма ABCB1C rs418738 могут применяться для стратификации риска геморрагических осложнений у пациентов с ФП и ОКС.

На основании результатов выполненного исследования разработаны практические рекомендации, позволяющие оптимизировать диагностическую тактику и индивидуализировать подходы к назначению антитромботической терапии у пациентов высоко геморрагического риска с ФП и ОКС.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В диссертационной работе представлены актуальные данные по распространенности ФП среди пациентов с ОКС в РФ, изучены частота впервые зарегистрированных форм ФП. Получены результаты о высокой частоте повторных ишемических осложнений, превышающей частоту геморрагических событий у пациентов с ФП и ОКС. Сформулированы практические рекомендации по использованию обнаруженных предикторов кровотечений для модификации антитромботической терапии у больных с ФП и ОКС, имеющих высокий геморрагический риск.

Установлено, что проанализированные в работе полиморфизмы генов не оказывают влияния на фармакокинетику ривароксабана.

Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и на кафедре клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала ФГБУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» Минздрава России, а также в практической работе

кардиологического отделения для больных инфарктом миокарда Клиники кардиологии Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Таким образом, представленная работа имеет большое практическое значение, что позволяет использовать полученные автором результаты в работе профильных стационаров.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация построена по классической схеме, изложена на 115 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы, включающего 130 источников, в том числе 25 отечественных и 105 зарубежных авторов. Текст диссертации иллюстрирован 20 таблицами и 14 рисунками.

Во введении убедительно обоснована актуальность работы, определен предмет и объект исследования, его научная новизна, сформулированы цель и задачи исследования, приведены основные положения, выносимые на защиту.

Подробно представлен обзор имеющейся по теме мировой литературы, отражено современное состояние проблемы комбинированной антитромботической терапии у пациентов с ФП и ОКС. Изложены существующие данные по фармакогенетике и фармакокинетике ПОАК, обоснована необходимость проведения дальнейших исследований.

Во второй главе подробно описаны материалы и методы, использованные в диссертационной работе. Статистическая обработка проведена в соответствии с современными требованиями.

Результаты исследования изложены логично и последовательно. Обсуждение полученных результатов достаточно подробное. Имеется достаточно подробное сопоставление собственных результатов с данными мировой литературы.

Выводы и практические рекомендации обоснованы, соответствуют поставленным задачам, логично вытекают из полученных результатов и их обсуждения, отличаются новизной и обладают несомненной научно-практической значимостью.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет.

Тем не менее, имеются 2 вопроса по представленным в работе данным:

1. Чем можно объяснить одинаковую частоту кровотечений в группах двойной и тройной антитромботической терапии и даже тенденцию к большему числу больших кровотечений по шкале TIMI в группе двойной, а не тройной терапии?

2. Шкала HAS-BLED на протяжении многих лет традиционно включается в рекомендации и является предиктором геморрагических событий у пациентов с фибрилляцией предсердий. С чем связано отсутствие в полученных данных предсказательной значимости данной шкалы?

Заключение

Диссертация Батуриной Ольги Александровны на тему «Комбинированная антитромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром: эффективность и безопасность», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 Кардиология, 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология является законченным научно-квалификационным трудом, содержащим решение важной научной задачи в кардиологии и клинической фармакологии применения фармакогенетического тестирования для снижения индивидуальных рисков геморрагических и ишемических событий у пациентов с ФП и ОКС.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных работах 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 от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Батурина Ольга Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 Кардиология, 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук (14.01.05 Кардиология),
доцент, профессор кафедры факультетской терапии №1
Института клинической медицины имени
Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ

имени И.М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет)

Напалков Дмитрий Александрович



«20» октябрь 2021 года

119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

8 (495) 609-14-00

rektorat@sechenov.ru