

**ОТЗЫВ**  
**официального оппонента**  
**доктора медицинских наук (14.00.05 – внутренние болезни), доцента Линчака**  
**Руслана Михайловича на диссертацию Даабуль Ирины Сергеевны на тему:**  
**«Оценка динамики функции почек у пациентов с неклапанной**  
**фибрилляцией предсердий на различной антикоагулянтной терапии»,**  
**представленную в диссертационный совет Д 208.040.05**  
**при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский**  
**университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский**  
**Университет) на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по**  
**специальности 14.01.05 – кардиология**

**Актуальность темы исследования**

На сегодняшний день оральные антикоагулянты (ОАК) являются единственным классом препаратов с доказательной базой по снижению риска развития инсультов и системных эмболий у больных с фибрилляцией предсердий (ФП). В отличие от варфарина, который применяется для данных целей уже не одно десятилетие, новый класс прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) вошел в клиническую практику по данному показанию после 2009 г. По результатам крупных рандомизированных клинических исследований RE-LY, ROCKET-AF и ARISTOTLE ПОАК при сопоставлении с варфарином продемонстрировали преимущества как по эффективности, так и по безопасности. Однако ПОАК именно в когорте пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) прицельно не исследовались, хотя выведение всех ПОАК в большей или меньшей степени зависит от почечного клиренса. Также следует отметить, что при общей в российской популяции недостаточной частоте назначений ОАК при ФП, из-за опасений врачей, связанных с развитием кровотечений, еще большее число пациентов с ФП и ХБП в амбулаторной практике остается без антикоагулянтной терапии. Вследствие широкой распространенности сочетания ФП с ХБП в популяции оценка эффективности и безопасности ОАК у пациентов с ХБП, а также их возможного влияния на функцию почек представляется значимой.

Субанализы рандомизированных исследований RE-LY, ROCKET AF и ARISTOTLE подтвердили, как минимум не худший профиль эффективности и безопасности каждого из ПОАК по сравнению с варфарином, однако не ответили на вопрос о сравнительной эффективности и безопасности между собой. Ответ на данный вопрос возможно получить в рамках регистров, исследований реальной клинической практики. В этой связи работа И.С. Даабуль является чрезвычайно актуальной и своевременной и имеет большое практическое значение.

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

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных Даабуль И.С., определяется соответствием поставленных цели и задач полученным результатам. Научная работа хорошо спланирована, в исследование набрано достаточное количество пациентов, группы пациентов, принимавших различные антикоагулянты, сопоставимы между собой, присутствует группа сравнения (пациенты без ХБП). Для стратификации рисков и расчета показателей фильтрационной функции почек использованы актуальные на момент проведения исследования шкалы и формулы, в частности, для оценки тромботических рисков использована шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, для оценки геморрагических рисков – шкала HAS-BLED, для оценки стадии ХБП – СКФ по CKD-EPI. Также в тексте отдельно сделан акцент на использование формулы Кокрофта-Голта при расчете функции почек при приеме ПОАК. Несомненным достоинством настоящей диссертационной работы является ее проспективный характер и проведение в условиях реальной клинической практики.

### **Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов**

Диссертация Даабуль И.С. выполнена на достаточном количестве клинического материала: 127 пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии как с сопутствующей ХБП, так и без.

Статистическая обработка проведена с применением современных статистических методик и программ.

Новизна работы заключается в прямом сравнении использования различных ПОАК по влиянию на функцию почек и частоту развития кровотечений в группах больных с ХБП и с нормальной функцией почек, включении в исследование

пациентов с начальными стадиями (С1-С2) ХБП, что редко выполняется в рутинной практике.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Значимость данной работы для науки и практики определяется тем, что были продемонстрированы отсутствие значимого влияния антикоагулянтной терапии на функцию почек при сопутствующем приеме нефропротективных препаратов (иАПФ, БРА, блокаторы кальциевых каналов), эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии в когорте пациентов с ФП и ХБП при осуществлении тщательного мониторинга за пациентами. Это позволяет не ограничивать данных больных в получении современной и эффективной защиты от тромбоэмбологических осложнений ФП.

Также показана целесообразность отслеживания данной группы пациентов на ранних стадиях ХБП, что в реальной клинической практике достаточно важно в отношении потенциально более быстрого ухудшения функции почек и развития осложнений антикоагулянтной терапии по сравнению с пациентами без ХБП.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертационная работа Ирины Сергеевны Даабуль соответствует паспорту специальности «кардиология» - 14.01.05.

Диссертация построена по традиционной схеме: изложена на 133 страницах машинописного текста и состоит из 4 стандартных глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты и обсуждение). Кроме того, дополнительно в главе «Результаты» представлено описание клинического наблюдения тромбоза ушка левого предсердия, произошедшего у пациентки с ФП, ХБП и ГКМП на фоне терапии апиксабаном в полной дозе. Список литературы включает 9 отечественных и 156 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 26 таблицами и 30 рисунками.

В введении обоснована актуальность исследования, поставлены цель и задачи исследования, сформулированы научная новизна и практическая значимость работы.

В обзоре литературы подробно изложена эпидемиология ФП и ХБП, приведена имеющаяся доказательная база по применению варфарина и ПОАК при ФП в клинической практике, рассмотрена проблема использования

антикоагулянтов при сопутствующей ХБП, а также немногочисленные работы, посвященные влиянию антикоагулянтной терапии на функцию почек.

В главе «Материалы и методы» представлены все критерии включения и исключения из исследования, изложен его дизайн, описаны лабораторные и инструментальные методы, использованные в работе при обследовании больных. Также приведены методы статистической обработки полученных данных.

В главе «Результаты» подробно изложены полученные данные. Приведены подробные характеристики всех включенных пациентов, а также отдельно по группам с ХБП и без ХБП, оценена динамика функции почек за время наблюдения, сопоставлено количество геморрагических осложнений терапии в каждой из групп. Затем проведен анализ изменения фильтрационной функции почек для каждого из ПОАК и варфарина, проведен сопоставительный анализ безопасности на фоне приема того или иного препарата. Наконец, проведено сравнение групп ПОАК и варфарина. Изложение материала сопровождается большим количеством иллюстративного материала.

Отдельно хочется выделить результат оценки эффективности варфаринотерапии по TTR, что является редкостью в отечественных работах, а также отметить принципиальность и честность автора, подчеркнувшего, что даже в условиях антикоагулянтного кабинета время нахождения в терапевтическом диапазоне составило всего 24 %.

В обсуждении полученных результатов хочется отметить наличие сопоставлений полученных автором результатов с данными других исследований, как отечественных, так и зарубежных.

В заключение по результатам проведенной работы сформулированы практические рекомендации по антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и ХБП.

Автореферат отражает наиболее важные результаты, полученные в ходе выполнения работы. По материалам исследования вышло 8 печатных работ, в том числе 4 - в журналах, рецензируемых ВАК РФ.

В целом, изложение материала и результатов диссертационного исследования ясное и логичное, хорошо структурировано и написано красивым литературным языком, легко читается.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет. К непринципиальным замечаниям можно отнести формулировку практических рекомендаций №1 (о необходимости ранней диагностики и динамического наблюдения за пациентами с ранними стадиями ХБП) и №2 (о возможности использования у больных с ФП и ХБП всех ПОАК). Данные рекомендации являются достаточно общими, они не отличаются от положений Guidelines европейских и отечественных экспертов, и должны четко вытекать из результатов собственного исследования.

В ходе ознакомления с работой возникли следующие вопросы:

1. В ходе наблюдения за достаточно большой когортой пациентов (127 больных) автором не выявлено больших кровотечений, а частота небольших было весьма низкой, а частота желудочно-кишечных кровотечений из всех локализаций оказалась самой низкой, что отличается от результатов РКИ и РКП. В чем причина таких расхождений?
2. Почему был взят интервал в 1 месяц для оценки динамики функции почек на фоне терапии АК? И почему в отличие от данных литературы, ни наличие сахарного диабета, ни ХБП, не привело к ухудшению почечной функции?
3. Автором установлено, что частота анализируемых кровотечений на фоне приема ривароксабана достоверно, в три раза, больше чем других ПОАК, что, с одной стороны, совпадает с большинством литературных данных РКП, а с другой позволяет автору в обсуждениях работы сделать вывод о предпочтительности назначения других ПОАК, а не ривароксабана при высоком риске кровотечений. В то же время, в работе не удалось найти результатов исходной сравнительной оценки групп пациентов по всем характеристикам (демографические, клинические параметры, сопутствующая терапия). Правомочно ли заключение о связи увеличения частоты кровотечений именно с приемом конкретного препарата (ривароксабана) или же определенную роль могли сыграть другие (не оцененные) факторы?

## **Заключение**

Диссертация Даабуль Ирины Сергеевны на тему «Оценка динамики функции почек у пациентов с неклапанной фибрillяцией предсердий на различной антикоагулянтной терапии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи кардиологии – возможной тактики ведения пациентов с ФП и ХБП, получающих антикоагулянтную терапию.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 № 1024), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Даабуль Ирина Сергеевна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 - кардиология.

### **Официальный оппонент:**

д.м.н., доцент  
заместитель директора  
по научной и амбулаторно-  
поликлинической работе  
ФГБУ «НМИЦПМ»  
Министерства Здравоохранения РФ  
**«12» марта 2019 г.**

Линчак  
Руслан  
Михайлович

(шифр специальности 14.00.05  
“внутренние болезни” 2009 г.)

Подпись д.м.н., доцента Линчака Руслана Михайловича ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь Ученого Совета  
ФГБУ «НМИЦПМ»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,  
д.б.н., профессор  
**«12» марта 2019 г.**



Метельская  
Виктория  
Алексеевна

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Индекс, почтовый адрес места работы: 101000, Москва, Петроверигский пер., 10.  
Телефон: +7 (495) 621 10 09 e-mail: ruslanlinchak@mail.ru.