

ОТЗЫВ
официального оппонента

доктора медицинских наук (14.01.20 – анестезиология и реаниматология)

Замятину Михаила Николаевича о диссертации 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.

Фибрилляция предсердий (ФП) является весьма распространенным нарушением ритма сердца, несущим риски развития тромбоэмбологических осложнений (ТЭО), наиболее опасным из которых считают ишемический инсульт. Прежде всего, именно для его предотвращения пациентам с любыми формами документально подтвержденной ФП, имеющим 1 и более баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, в соответствии с последними рекомендациями показан прием антикоагулянтовых препаратов. Однако врачи, назначая антикоагулянты, вынуждены постоянно балансировать между риском развития ТЭО и кровотечений, которые могут в ряде случаев нивелировать пользу от проводимой терапии и даже привести к необратимым последствиям. В свою очередь риск развития осложнений антикоагулянтной терапии зависит от состояния здоровья пациента, наличия сопутствующих заболеваний и особенно состояния почек. Пациенты с ФП и сопутствующей хронической болезнью почек (ХБП) представляют совершенно особую группу больных. Несмотря на отсутствие дисфункции почек как самостоятельного фактора риска тромботических осложнений в шкале CHA₂DS₂-VASc, во многих эпидемиологических исследованиях было неоднократно показано, что у

пациентов с ФП и наличием ХБП по сравнению с популяцией пациентов без ХБП значительно выше риски как тромботических, так и крупных геморрагических событий. Между тем, информации относительно эффективности и безопасности использования антикоагулянтов, в особенности прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), а также их влияния на фильтрационную способность почек при длительном приеме у пациентов со сниженной почечной функцией недостаточно. Прямые сравнения ПОАК между собой у таких больных в РФ ранее не проводились.

В настоящей диссертационной работе в формате нерандомизированного проспективного наблюдательного исследования оценена динамика изменения фильтрационной функции почек на фоне проведения антикоагулянтной терапии, изучено ее влияние на показатели функции почек, ее эффективность и безопасность у пациентов с ФП и сопутствующей ХБП. Таким образом, актуальность данной работы сомнений не вызывает.

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

Диссертационное исследование выполнено по единому протоколу, порядок отбора больных строго регламентирован. Дизайн исследования достаточно прост, логичен и последователен. Для оценки фильтрационной функции почек использованы актуальные на момент проведения исследования расчетные формулы. Классификация ХБП по стадиям осуществлена по критериям KDIGO, 2012. Классификация кровотечений соответствует критериям ISTH. Для статистической обработки полученного материала применены современные методы статистического анализа. Результаты детально обсуждены и сопоставлены с данными мировой литературы. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов, в полной мере соответствуют поставленным цели и задачам исследования.

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

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов.

Работа выполнена на достаточном фактическом материале (127 пациентов с фибрилляцией предсердий с 1 и более баллами по шкале CHA₂DS₂-VASc, нуждающихся в длительном использовании антикоагулянтов).

Помимо оценки фильтрационной функции почек в динамике, установлено, что наиболее часто встречаются пациенты с ФП и 3 стадией ХБП, параллельно в когорте пациентов с ХБП 1-4 стадий проведена оценка эффективности и безопасности антикоагулянтов, их прямое проспективное сравнение между собой при использовании у пациентов с ХБП. Также предпринята попытка оценить вклад сахарного диабета в ухудшение почечного прогноза. Существенным достоинством работы является наличие пациентов из группы сравнения без ХБП. Практические рекомендации направлены на оптимизацию антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и сопутствующей ХБП.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

Важным результатом данной работы стало отсутствие значимых изменений фильтрационной функции почек на фоне проведения антикоагулянтной терапии в течение 10 месяцев как в группе пациентов без исходной ХБП, так и у пациентов с 1-4 стадиями ХБП. Важно отметить эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии как ПОАК, так и варфарином у пациентов с ХБП при частом мониторинге таких больных и коррекции модифицируемых факторов риска. Следует также учитывать, что антикоагулянты в разных дозах были назначены пациентам до начала исследования, данное исследование носило неинтервенционный наблюдательный характер.

В целом результаты диссертационной работы указывают на перспективность дальнейшего изучения возможностей использования антикоагулянтной терапии при ХБП.

Структура и содержание диссертации. Диссертационная работа Даабуль И. С. выполнена по специальности «кардиология» и полностью соответствует этой дисциплине.

Диссертация построена традиционно: включает описание актуальности исследования, обзора литературы, материалов и методов, изложение результатов и обсуждение, после чего следуют выводы и практические рекомендации. Диссертационная работа изложена на 133 страницах машинописи, иллюстрирована 26 таблицами и 30 рисунками. В списке литературы 165 источников, 9 из которых отечественные, остальные – зарубежные.

Во введении убедительно обоснована актуальность выбранной темы, сформулирована цель исследования и обозначены его задачи.

Подробно представлен обзор имеющейся по теме мировой литературы, отражены ограничения существующих рандомизированных клинических исследований в отношении пациентов с ХБП, нуждающихся в приеме антикоагулянтов в связи с ФП.

Материалы и методы изложены доступно. Статистическая обработка проведена в соответствии с современными требованиями.

Результаты исследования изложены логично и последовательно. В этой главе автор в первую очередь приводит результаты детального клинико-эпидемиологического анализа данных всех пациентов, включенных в исследование, что очень важно, так как позволяет экстраполировать данные этой работы на повседневную клиническую практику. При сравнительном анализе пациентов с фибрилляцией предсердий показано статистически значимое увеличение числа пациентов старших возрастных групп среди имеющих ХБП с достоверно более высоким риском инсульта по шкале CHA2DS2-VASc и риска кровотечений по шкале HAS-BLED. Пациентам с ХБП чаще назначали варфарин, дабигатран в сниженной дозе, а апиксабан – в стандартной и, как было показано автором любой из таких вариантов терапии в те временные рамки, когда пациенты оставались в исследовании, не оказывал существенного влияния на фильтрационную функцию почек.

Не зависела, по данным автора, динамика фильтрационной функции и от наличия сахарного диабета. Особо внимание в работе уделено геморрагическим осложнениям, что логично, учитывая известную связь нарушения функции почек

и риска кровотечений на фоне каждого из антикоагулянтов. Такую зависимость обнаружил и автор данного исследования, при этом было отмечено, что достоверно чаще малые кровотечения развивались в группе пациентов, получающих ривароксабан. И хотя данный тип геморрагических событий не является поводом для отмены или снижения дозы препарата, в то же время это может существенным образом снижать приверженность к терапии у данной категории пациентов в рутинной клинической практике. Заканчивает автор главу, посвященную результатам исследования, клиническим наблюдением, детально анализируя сложную, неоднозначную ситуацию и, в то же время, типичную для повседневной практики, в которой врач часто встречается с пациентами, имеющими кроме фибрилляции предсердий еще и тяжелый коморбидный фон и, в первую очередь, ХБП. Это обстоятельство и определяет значение данного исследования для практики здравоохранения.

Обсуждение полученных результатов достаточно подробное. Имеется сопоставление собственных результатов с данными мировой литературы.

Выводы и практические рекомендации вытекают из полученных результатов и их обсуждения.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет, однако хотелось бы уточнить позицию автора по следующим вопросам:

Из результатов исследования следует, что пациентам с 3а и 3б стадиями ХБП врачи чаще назначали варфарин, а из прямых оральных антикоагулянтов – дабигатран в сниженной дозе. При этом, по полученным данным, доля пациентов на варфарине, у которых время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне (ВТД) было 65% и более, составила только 23,9%. Остальные 76,1% пациентов имели неустойчивые значения МНО и время его нахождения в терапевтическом диапазоне было существенно ниже 65%. Известно, что при таком низком уровне контроля, прием варфарина не только недостаточно эффективен, но и опасен. Не ясно из представленных данных и то, насколько обоснованным было снижение дозы дабигатрана, как и других ПОАК. Изучал ли автор связь течения ХБП, частоты осложнений и качества проводимой терапии, зависимость результатов от

того, насколько правильно была выбрана доза ПОАК или как долго пребывал пациент в целевом интервале МНО на варфарине? И второй вопрос, тоже связанный с предыдущим. Если было установлено, что доза препарата не соответствует рекомендованной, или, если на фоне варфарина пациенту не удавалось удерживать МНО в терапевтическом интервале, как это влияло на дальнейшее участие в исследовании, изменяли терапию, исключали из исследования или не проводили никаких интервенций?

Эти вопросы не носят принципиального характера и не умаляют ценности проведенной научной работы, они в первую очередь отражают интерес к этой теме, ее актуальность и значение, которое имеет это исследование для клинической практики.

По результатам диссертационного исследования опубликовано 8 печатных работ, в том числе 4 из них в изданиях, входящих в Перечень рецензируемых ВАК научных изданий.

Автореферат полностью отражают основные положения диссертации.

Заключение. Диссертация Даабуль Ирина Сергеевны на тему «Оценка динамики функции почек у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий на различной антикоагулянтной терапии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 - кардиология, является законченной оригинальной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи современной кардиологии, связанной с трудностями подбора и контроля антикоагулянтной терапии пациентам с ФП и сопутствующей ХБП. Диссертация имеет как научное, так и практическое значение.

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 г. № 842 с изменениями от

21.04.2016 г. № 335 и от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 № 1024, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Даабуль Ирина Сергеевна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 - кардиология.

Официальный оппонент,

доктор медицинских наук

(14.01.20 – анестезиология и реаниматология),

профессор, заведующий кафедрой анестезиологии

и реаниматологии ФГБУ «Национальный медико-хирургический

Центр им. Н. И. Пирогова» Министерства

здравоохранения Российской Федерации

Замятин М. Н.

Подпись д.м.н. Замятина М.Н. заверяю.

Учёный секретарь ректората Института усовершенствования

врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр

им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, профессор



10 апреля 2019 года

105203, г. Москва,

Ул. Нижняя Первомайская, д. 70

Тел +7 (499) 464-04-54

E-mail: zamyatinmn@pirogov-center.ru