

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Андреева Дениса Анатольевича на диссертацию Мищенко Лидии Никитичны «Геморрагическая безопасность антагонистов витамина К и прямых селективных антикоагулянтов, предназначенных для приёма внутрь, при неклапанной фибрилляции предсердий в условиях многопрофильного стационара», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

Актуальность темы

Антикоагулянтная терапия является неотъемлемой частью лечения многих заболеваний. В кардиологической практике подобная терапия прежде всего используется для снижения риска развития тромбозмболических осложнений у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП). Если до недавнего времени единственным вариантом длительной антикоагуляции были антагонисты витамина К (АВК), прежде всего варфарин, то в настоящее время альтернативу АВК представляют прямые селективные антикоагулянты (ПСАК). Главная сложность лечения варфарином – необходимость достижения и поддержания целевого значения МНО. Наиболее информативным, хорошо зарекомендовавшим себя в многочисленных исследованиях, показателем качества лечения АВК является время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне (ТТR). Однако в РФ этот показатель фактически не используется в реальной клинической практике. Основным и самым грозным осложнением любой антикоагулянтной терапии, ограничивающим её применение, являются кровотечения. В крупных международных исследованиях (RELY, ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE) у больных с ФП ПСАК показали сопоставимую или лучшую геморрагическую безопасность по сравнению с варфарином (а также сходную эффективность). С целью сравнения ПСАК между собой на основании данных этих исследований проведено множество не прямых

анализов, однако они имеют существенный недостаток, связанный с различием в характеристиках больных и определении конечных точек наблюдения. Проведённые многочисленные ретроспективные анализы медицинских баз данных также предоставляет сомнительную и нередко противоречивую информацию касательно сравнения препаратов ввиду отсутствия рандомизации. Кроме этого, при использовании антикоагулянтов в реальной практике (особенно варфарина) геморрагический риск может оказаться существенно выше, чем сообщается в клинических исследованиях. Для объективного сравнения безопасности (как и эффективности) ПСАК необходимы проспективные рандомизированные исследования. Подобных работ пока крайне мало, и их статистическая мощность невелика. Основное место в структуре геморрагических осложнений, ассоциированных с приёмом пероральных антикоагулянтов, занимают желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) согласно результатам как крупных международных, так и пострегистрационных исследований. В крупных международных исследованиях пероральных антикоагулянтов риск развития именно ЖКК на фоне приёма ряда ПСАК (дабигатрана в дозе 150 мг, ривароксабана и эдоксабана в дозе 60 мг) у пациентов с ФП оказался выше, чем при использовании варфарина, хотя на уровне кровотечений другой локализации ПСАК продемонстрировали сходную или лучшую геморрагическую безопасность. Информация касательно течения и исходов кровотечений, в т.ч. ЖКК, на фоне приёма пероральных антикоагулянтов очень скудна. Не оценен вклад кровотечений, возникших на фоне приёма антикоагулянтов, в общую структуру кровотечений. Кроме того, нет ясности в отношении частоты кровотечений, вызванных неправильным применением антикоагулянтов. Представляет интерес также сравнительный анализ тяжести течения и последствий кровотечений, ассоциированных с приёмом антикоагулянтов и не связанных с их приёмом. С геморрагическими осложнениями антикоагулянтной терапии, в т.ч. с ЖКК, приходится сталкиваться врачам различных специальностей. Таким образом,

проведённые прямое сравнение пероральных антикоагулянтов с оценкой возможности достижения оптимальной антикоагуляции при приёме варфарина на госпитальном этапе, а также анализ потребовавших госпитализации ЖКК, ассоциированных с приёмом антикоагулянтов, делает работу Мищенко Л.Н. актуальной и ценной для практической кардиологии и медицины в целом.

Научная новизна положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В ходе работы проведено прямое рандомизированное сравнение ривароксабана и дабигатрана у пациентов с неклапанной ФП в условиях реальной клинической практики. Выполнено детальное сравнение течения и исходов ЖКК, случившихся на фоне приёма разных антикоагулянтов, а также возникших у больных, получавших и не получавших антикоагулянтную терапию. Впервые оценен вклад ЖКК, возникших на фоне приёма антикоагулянтов, в общее число подобных кровотечений, потребовавших госпитализации, а также прицельно рассмотрены ЖКК, ассоциированные с приёмом антитромботической терапии, при несоблюдении требований к использованию препаратов.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов диссертационной работы Мищенко Л.Н. подтверждается достаточным количеством наблюдений, использованием современных и информативных методов исследования, которые соответствуют поставленным в работе цели и задачам. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены фактическими данными, наглядно представленными в таблицах и рисунках. Анализ данных и статистическая обработка проведены в полной мере и на высоком уровне. Основные положения и результаты диссертационной работы используются в клинической практике ведения больных в городской

клинической больнице № 15 им. О.М. Филатова г. Москвы. Обоснованность и достоверность полученных научных результатов данной диссертационной работы не вызывают сомнения.

Значимость результатов исследования для науки и практическая ценность

Полученные в работе Мищенко Л.Н. данные дают представление о геморрагической безопасности различных схем пероральной антикоагулянтной терапии при неклапанной ФП в период госпитализации. Восполнен пробел в информации о течении и исходах ЖКК у больных, получавших и не получавших антикоагулянтную терапию, в том числе о ЖКК на фоне приёма различных антикоагулянтов, а также о значении соблюдения требований к использованию антитромботических препаратов.

Общая характеристика работы

Диссертация изложена на 155 страницах печатного текста и состоит из введения, четырёх глав, выводов и практических рекомендаций. Диссертация в достаточной мере снабжена иллюстративным материалом и включает в себя 12 таблиц и 22 рисунка.

Работа характеризуется четкостью изложения и хорошо структурирована. Во введении автор определяет цель и задачи диссертационной работы, а также приводит сведения об актуальности темы диссертации, научной новизне и практической значимости работы.

Обзор литературы, основанный на анализе 15 отечественных и 125 зарубежных источников представлен в первой главе. Автор детально рассматривает современные данные в отношении сравнительной безопасности пероральных антикоагулянтов, в первую очередь касаясь ЖКК. Проведён анализ результатов как крупных международных, так и большого количества пострегистрационных исследований, посвящённых изучению и сравнению структуры, тяжести и последствий кровотечений, в первую очередь желудочно-кишечных, возникших на фоне приёма пероральных

антикоагулянтов и не ассоциированных с их приёмом, а также произошедших на фоне различных препаратов.

В второй главе, посвящённой материалам и методам исследования, автор приводит план работы, описание и обоснование конечных точек исследования, даёт характеристику исследуемых пациентов и распределение их по группам, описывает методы статистического анализа полученных результатов.

В третьей главе представлены результаты первой части исследования, посвящённой рандомизированному сравнению варфарина и ПСАК в период госпитализации у больных с неклапанной ФП. Последовательно приводятся результаты анализа первичных, вторичных конечных точек, показателей качества лечения варфарином. Отражены преимущества и недостатки проведённой работы. Завершается глава обсуждением результатов проведённого исследования, где автор приводит сравнительный анализ результатов собственного исследования с имеющимися литературными данными, рассматривает возможные причины отсутствия различий между сравниваемыми группами по конечным точкам, делает выводы и демонстрирует значимость полученных результатов для практической работы.

Четвёртая глава работы посвящена второй части исследования, во время которой осуществлены регистрация и анализ всех потребовавших госпитализации ЖКК в течение одного календарного года. Приведённые данные хорошо структурированы благодаря разделению главы на подразделы и наглядны ввиду большого количества рисунков и таблиц. Вначале автор рассматривает общую характеристику ЖКК, потребовавших госпитализации, в т.ч. случившихся на фоне амбулаторной антитромботической терапии. Затем приводятся результаты анализа ЖКК у пациентов, принимающих и не принимающих антикоагулянтную терапию, а именно их структуры, тяжести и исходов. Далее автор представляет

результаты сравнения ЖКК, ассоциированных с приёмом варфарина и пероральных селективных антикоагулянтов. Завершается глава подробным обсуждением результатов исследования, где автор сравнивает полученные данные с уже имеющейся информацией по обсуждаемому вопросу, делает выводы.

Выводы и практические рекомендации изложены четко, соответствуют поставленным задачам и цели исследования и вытекают из полученных результатов исследования. Практические рекомендации могут быть широко применены в клинической практике. В конце работы обсуждаются перспективы дальнейшей разработки темы.

Все опубликованные работы соответствуют теме исследования. Автореферат диссертационной работы соответствует основным ее положениям и в полной мере отражает ее содержание, выполнен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии РФ.

Основные этапы диссертационного исследования отражены в 5 опубликованных печатных работах, 2 из которых напечатаны в рецензируемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования Российской Федерации журналах, соответствуют содержанию диссертации. Принципиальных возражений и замечаний по диссертационной работе нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Мищенко Л.Н. «Геморрагическая безопасность антагонистов витамина К и прямых селективных антикоагулянтов, предназначенных для приёма внутрь, при неклапанной фибрилляции предсердий в условиях многопрофильного стационара», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Аверкова Олега Валерьевича, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований сформулировано и обосновано современное решение актуальной научной задачи – изучение

геморрагической безопасности антикоагулянтной терапии у больных с ФП на стационарном этапе, что имеет существенное значение для клинической кардиологии и медицины в целом.

Диссертационная работа полностью отвечает требованиям пункта 9 Положения присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г.), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а сам автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.05 – кардиология.

Официальный оппонент доктор медицинских наук, заведующий кафедрой кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет)

Андреев Д.А.

« 14 » май 2021г.



Подпись д.м.н., профессора Андреева Д.А. заверяю.



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), адрес: 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2, +7 (499) 248-05-53, rektorat@sechenov.ru