

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Затейщикова Дмитрия Александровича 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 избранной темы

Проблема кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии, несмотря на значительное число работ в этой области, является нерешенной проблемой. Желудочно-кишечные кровотечения – наиболее часто встречающееся геморрагическое осложнение. Появление новых прямых оральных антикоагулянтов не решило данную проблему. Если в отношении риска геморрагических инсультов группа прямых антикоагулянтов существенно выигрывает у варфарина, то в отношении других кровотечений таких явных преимуществ не зарегистрировано. До настоящего времени также не существует данных прямого сопоставления прямых антикоагулянтов между собой, для этой цели проведено большое количество ретроспективных анализов медицинских баз данных и регистров, однако и эти работы предоставляют сомнительную и зачастую противоречивую информацию ввиду отсутствия рандомизации. Помимо прочего геморрагический риск при использовании антикоагулянтов в реальной практике, особенно АВК, может оказаться существенно выше, в связи с меньшим контролем ведения больного. Информация касательно сравнения кровотечений, связанных с приёмом антикоагулянтов и не ассоциированных с их приёмом, также скудна. Геморрагические осложнения антикоагулянтной терапии, в т.ч. ЖКК, встречаются в практике врачей различных

специальностей. Таким образом, как прямое сравнение пероральных антикоагулянтов с оценкой возможности достижения оптимальной антикоагуляции при приёме варфарина на госпитальном этапе, так и анализ потребовавших госпитализации эпизодов желудочно-кишечных кровотечений, ассоциированных с приёмом антикоагулянтов, проведённые автором работы, являются актуальными и важными задачами.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций

В диссертационной работе Мищенко Л.Н. проведено прямое рандомизированное сравнение антикоагулянтов, у больных с неклапанной мерцательной аритмией в условиях реальной практики на этапе госпитализации. Выполнено подробное сравнение эпизодов желудочно-кишечных кровотечений, в т.ч. их структуры, течения и исходов, у госпитализированных пациентов, получавших и не получавших антикоагулянтную терапию, а также на фоне приёма разных антикоагулянтов. Впервые оценен вклад кровотечений, ассоциированных с приемом антикоагулянтов в общую структуру потребовавших госпитализации кровотечений в практике работы многопрофильного кардиологического стационара. В работе также рассмотрены ошибки применения антикоагулянтов у пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями.

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

Достоверность результатов диссертационной работы Мищенко Л.Н. определена четко спланированным протоколом исследования, достаточным количеством наблюдений (100 больных в группе проспективного наблюдения и 361 больной – в группе кровотечений). Диссертационную работу отличает полнота сбора клинических данных, что позволило применить современные статистические методики. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены

фактическими данными. Обоснованность и достоверность полученных научных результатов диссертационной работы не вызывают сомнения.

Значимость результатов исследования и практическая ценность

Полученные в настоящем исследовании выводы дают представление о геморрагической безопасности различных схем пероральной антикоагулянтной терапии у госпитализированных больных с мерцательной аритмией. Восполнен пробел в информации о течении и исходах желудочно-кишечных кровотечений, ассоциированных и не ассоциированных с приёмом антикоагулянтов, а также произошедших на фоне приёма различных препаратов. Продемонстрирована важность соблюдения требований к использованию антикоагулянтов.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа Мищенко Л.Н. изложена на 155 страницах печатного текста, состоит из введения, четырёх глав (обзор литературы, материал и методы исследования, две главы, в которых рассматриваются и обсуждаются проспективный фрагмент работы и анализ кровотечений), выводов и практических рекомендаций. Иллюстративный материал представлен 12 таблицами и 22 рисунками. В работе использовано 15 отечественных и 125 зарубежных источников.

Работа написана хорошим языком, четко изложена и хорошо структурирована. Во введении Мищенко Л.Н. приводит обоснование актуальности проблемы, формулирует цель и задачи работы.

В первой главе представлен обзор литературы. В главе проанализированы данные о кровотечениях как основного осложнения терапии антикоагулянтами. Приведены данные сравнения безопасности оральных антикоагулянтов у больных с мерцательной аритмией и венозными тромбозами. Приведены результаты рандомизированных исследований, мета-анализов и не прямых сравнений, результаты пострегистрационных исследований. Описана структура кровотечений,

связанных с использованием антикоагулянтов. Проанализированы литературные данные, касающиеся ошибок использования препаратов. Отдельный раздел обзора посвящен анализу литературы в отношении риска желудочно-кишечных кровотечений на фоне приёма антикоагулянтов. Подробно описана патофизиология поражения слизистой желудочно-кишечного тракта при приёме пероральных прямых антикоагулянтов, риск желудочно-кишечных кровотечений на фоне их приёма в сравнении с непрямymi антикоагулянтами. Приведены данные по факторам риска кровотечений, их локализации, времени развития, течению и исходам.

В второй главе (Материалы и методы исследования), автор описывает план работы, конечные точки, характеристику пациентов и их распределение по группам, а также методы статистического анализа полученных результатов.

Третья глава освещает результаты первой части исследования, в которой было проведено прямое рандомизированное сравнение варфарина и прямых антикоагулянтов у госпитализированных больных с мерцательной аритмией. Проведено сравнение групп по исходным характеристикам, описана длительность наблюдения и соблюдение режима приёма исследуемых препаратов, проведен анализ клинически значимых событий, заканчивается глава анализом ограничений данного раздела и обсуждением полученных результатов.

В четвертой главе работы описываются результаты второй части исследования, посвящённой анализу всех желудочно-кишечных кровотечений, ставших поводом для госпитализации в течение одного года. Автор последовательно рассматривает общую характеристику желудочно-кишечных кровотечений, потребовавших госпитализации, в т.ч. случившихся на фоне приёма антитромботической терапии, результаты анализа желудочно-кишечных кровотечений, связанных и не связанных с антикоагулянтной терапией и результаты сравнения желудочно-кишечных

кровотечений, ассоциированных с приёмом варфарина и пероральных селективных антикоагулянтов. Завершается глава обсуждением полученных результатов.

Выводы и практические рекомендации четко изложены, соответствуют поставленным задачам и цели исследования, отражают сущность проделанной работы. Основные положения диссертации отражены в автореферате и 5 публикациях по теме работы. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Вопросы:

1. Чем можно объяснить высокодостоверное различие в частоте инфекционных осложнений у больных, у которых кровотечения развились на антикоагулянтах в сравнении контролем?
2. Были ли больные, у которых было несколько источников кровотечения?
3. Были ли особенности поражения ЖКТ в зависимости от примененного антикоагулянта у больных, поступивших с кровотечениями?
4. Были ли среди поступивших по поводу кровотечения больных, не находящихся на антикоагулянте те, у кого были для этого показания?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Мищенко Лидии Никитичны «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 законченным научно-исследовательской трудом, в котором сформулировано и обосновано современное решение актуальной научной задачи — изучение

геморрагической безопасности антикоагулянтной терапии у больных с мерцательной аритмией на этапе госпитализации, что имеет существенное значение для практической медицины.

Диссертационная работа полностью отвечает требованиям пункта 9 Положения о 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 01.10.2018 г.), 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

Заведующий первичным сосудистым отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения г. Москвы», доктор медицинских наук, профессор

«06» мая 2021 г.

Затейщиков Дмитрий Александрович

Подпись доктора медицинских наук, профессора Д.А. Затейщикова заверяю:
Начальник отдела кадров

«06» мая 2021 г.



Мартон Алла Евгеньевна

ГБУЗ «Городская клиническая №51 Департамента здравоохранения г. Москвы», 21 309, г. Москва, ул. Алябьева, д. 7/33.

Телефон, e-mail: gkb51@zdrav.mos.ru, тел: 8(499) 149-58-27