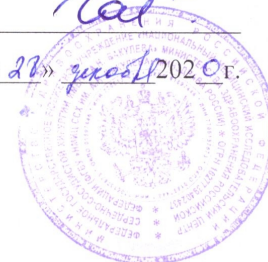


«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. директора
ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева»
Минздрава России,
д.м.н., профессор
академик РАН Голухова Е.З.

« 28 » *декабрь* 2020 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России о научно-практической ценности диссертации Кривошеевой Елены Николаевны на тему: «Эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у больных фибрилляцией предсердий, перенесших плановое чрескожное коронарное вмешательство», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 – Кардиология и 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

Актуальность темы исследования

Один–два млн. пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) в Европе, постоянно принимающих оральные антикоагулянты, подвергаются чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ) в связи с наличием у них клинических проявлений ишемической болезни сердца (ИБС). Выполнение ЧКВ у больного, постоянно принимающего пероральные антикоагулянты, является основанием для назначения многокомпонентной антитромботической терапии (антикоагулянт, блокатор P₂Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, ацетилсалициловая кислота). Известно, что комбинация антикоагулянтной и антиагрегантной терапии повышает риск кровотечений в 2-3 раза. Помимо высокого риска кровотечений, пациенты, нуждающиеся в многокомпонентной антитромботической терапии (МАТ), имеют

высокий риск инсульта и системных эмболий. Наличие ИБС, требующей выполнения ЧКВ, ведет к повышению риска коронарных событий. Выбор оптимального состава и длительности МАТ с целью поддержания баланса между эффективностью и безопасностью лечения является одной из основных задач лечения больных ФП, перенесших ЧКВ.

Известно, что из ингибиторов рецепторов P_2Y_{12} следует использовать клопидогрел в большинстве случаев, а в качестве перорального антикоагулянта – прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), учитывая их большую безопасность в сравнении с варфарином. Тем не менее существуют пациенты, которым ПОАК противопоказаны.

Вопросы приемлемой дозы ПОАК в составе МАТ, а также длительность лечения ацетилсалициловой кислотой при назначении тройной антитромботической терапии остаются достаточно важными для практической медицины сегодняшнего дня. Выявление факторов риска кровотечений и сердечно-сосудистых осложнений позволит персонализировать тактику многокомпонентной антитромботической терапии.

Таким образом, актуальность диссертационного исследования Кривошеевой Е.Н., целью которого явились оценка эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у больных ФП, перенесших плановое ЧКВ, и поиск клинических и лабораторных показателей, связанных с риском кровотечений и сердечно-сосудистых осложнений, не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Впервые выполнено сравнение эффективности и безопасности варфарина и ПОАК в условиях реальной клинической практики, в том числе и с учетом адекватности создаваемой антикоагуляции. При условии ежемесячного контроля международного нормализованного отношения (МНО) и состояния пациентов частота больших и клинически значимых кровотечений на фоне приема варфарина и ПОАК в составе МАТ одинакова. Полная доза ПОАК и варфарин при уровне TTR (время нахождения значений МНО в терапевтическом диапазоне) $\geq 65\%$ одинаково эффективны в отношении риска тромботических событий в составе МАТ. Назначение ПОАК в уменьшенной дозе ассоциируется с увеличением

частоты всех тромботических сердечно-сосудистых осложнений (ССО) по сравнению с пациентами, принимающими полную дозу ПОАК или варфарин (TTR \geq 65%).

В рамках проспективного наблюдения за больными, принимающими ПОАК в составе МАТ после планового ЧКВ, определена прогностическая значимость в отношении риска кровотечений и ССО клинических, ангиографических и биохимических показателей с использованием многофакторной модели.

Выявлены три новых независимых предиктора сердечно-сосудистых осложнений: приём уменьшенной дозы ПОАК, уровень GDF-15 (ростовой фактор дифференцировки 15) >1191 пг/мл и содержание ИАП-1 $>13,2$ Ед/мл (ингибитор активатора плазминогена-1).

У больных ФП, получающих тройную анти тромботическую терапию, медиана периода наблюдения до первого большого или клинически значимого кровотечения составляет 31 день, наиболее частая локализация кровотечений – желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Фактором, ассоциированным с развитием кровотечений, оказалась сумма баллов по шкале PRECISE-DAPT >30 .

Частота коронарных событий, объединивших потребность в незапланированной реваскуляризации в связи с развитием ОКС и/или усугублением/возобновлением стенокардии, за год наблюдения у больных ФП, перенесших ЧКВ, составила 9,2%, а их независимыми предикторами оказались: величина индекса SYNTAX $>26,5$, проведение ЧКВ на хронической окклюзии артерии и уровень GDF-15 >1191 пг/мл.

Содержание диссертации

Диссертация Кривошеевой Е.Н. является классическим научным трудом. Работа изложена на 168 страницах и состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 230 источников. Диссертация иллюстрирована 21 таблицей и 33 рисунками, что облегчает восприятие материала.

Содержание и структура диссертации соответствуют общепринятым требованиям, предъявляемым к диссертационным работам.

Название работы полностью охватывает суть поставленных задач. Цель, задачи, научная новизна и практическая значимость соответствуют содержанию работы.

Глава «Обзор литературы» построена логично, содержит современную информацию, посвященную изучаемой автором проблеме. Подробно описаны современные рекомендации по многокомпонентной антитромботической терапии и исследования, на которых они основаны. Подробно описаны различные возможности стратификации риска у больных ФП и ИБС, подвергаемых плановым ЧКВ. Обсуждаются современные шкалы оценки риска кровотечений, ангиографические шкалы и возможность их применения у больных ФП и стабильной ИБС. Подробно изложена информация о роли ростового фактора дифференцировки 15 и показателей гемостаза в оценке прогноза после ЧКВ у больных ФП. Рассмотрены вопросы возможности персонализации антитромботической терапии у обсуждаемой категории больных.

Глава «Материалы и методы исследования» подробно описывает изучаемый контингент больных, проводимые клинико-инструментальные и специальные методы исследования, включая анализ коронарных ангиограмм в соответствии с алгоритмами шкал SYNTAX и SYNTAX II, определения GDF-15, ингибитора активатора плазминогена, Д-димера, активируемого тромбином ингибитора фибринолиза.

Глава «Результаты исследования» включает сравнение эффективности и безопасности варфарина или ПОАК в составе МАТ, в т.ч. в зависимости от степени создаваемой антикоагуляции. За проспективный период наблюдения подробно проанализированы исходы у больных ФП после плановых ЧКВ, принимающих ПОАК в составе МАТ. Выполнено сравнение эффективности и безопасности полной и уменьшенной доз ПОАК в составе МАТ, а также проанализированы факторы, ассоциированные с назначением уменьшенных доз антикоагулянта.

В главе «Обсуждение» полученные результаты интерпретируются с позиций современной кардиологии. Кроме того, проведено сопоставление собственных результатов с данными отечественных и зарубежных работ. Подробно проанализирована прогностическая способность шкал оценки риска кровотечений, ангиографических шкал и биохимических показателей в отношении развития

больших и клинически-значимых кровотечений, а также сердечно-сосудистых осложнений у больных ФП, перенесших плановое ЧКВ. Определены факторы риска негативных исходов после плановых ЧКВ у больных ФП с использованием многофакторной модели пропорциональных рисков Кокса.

Выводы и практические рекомендации изложены логично, полностью обоснованы и вытекают из поставленной цели и задач исследования. Данные положения имеют высокую научную и практическую ценность.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Представленные в работе научные положения получены на основании данных по достаточному количеству пациентов (327 пациентов, принимавших многокомпонентную анти тромботическую терапию). Для получения результатов были использованы современные статистические методы обработки данных. Полученные результаты детально обсуждены. Выводы и практические рекомендации детально аргументированы, закономерно вытекают из представленного материала отражают содержание диссертации и полностью соответствуют целям и поставленным задачам.

Результаты исследования внедрены в научную и практическую работу отдела клинических проблем атеротромбоза НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России.

Материалы диссертации были представлены на: 59-й ежегодной сессии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ (Москва, 2019 г.) и 60-й сессии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ «Кардиология на марше!» (Москва, 2020 г.); конгрессе «26th Anniversary International Congress on Thrombosis European and Mediterranean League against Thrombotic Diseases» (Афины, 2019 г.); Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2018 г., Екатеринбург, 2019 г., Казань, 2020 г.); международной конференции «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2019» Евразийской ассоциации кардиологов (Москва, 2019 г.); конференции Европейского общества кардиологов «The Internationale conference of

the ESC Council on stroke, ESC heart and stroke» (Барселона, 2020 г); VIII Евразийском конгрессе кардиологов, (Москва 2020 г.).

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

Основные положения и результаты диссертации изложены в опубликованных статьях (4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК), и тезисах докладах (6), представленных на отечественных и зарубежных конференциях.

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Значимость полученных результатов для науки и практики

В работе показано, что в условиях реальной клинической практики пациенты со стабильной ИБС в сочетании с ФП, нуждающиеся в приёме МАТ в связи с перенесенным ЧКВ, характеризуются одновременно высокими рисками инсульта, кровотечений, а также наличием большого количества сопутствующей патологии. Установлено, что медиана периода тройной антитромботической терапии (ТАТ) до первого большого или клинически-значимого кровотечения составляет 31 день. У больных ФП при наличии нескольких пораженных коронарных артерий целесообразно выполнение одноэтапной реваскуляризации. Установлены факторы риска кровотечений, сердечно-сосудистых осложнений, а также коронарных событий, что позволяет оптимизировать длительность МАТ.

Использование в составе многокомпонентной антитромботической терапии уменьшенной дозы ПОАК не приводит к снижению кровотечений, но ассоциируется с увеличением частоты сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с пациентами, получающими полную дозу антикоагулянтов. При наличии противопоказаний к ПОАК (механические протезы клапанов, тромбоз полости левого желудочка, ревматическое поражение клапанов) назначение варфарина в составе многокомпонентной антитромботической терапии требует тщательного врачебного патронажа, контроля МНО 1 раз в 4-6 нед. и величины показателя TTR $\geq 65\%$.

Личный вклад соискателя

Автор лично анализировала литературные источники по теме исследования, проводила набор больных, клинический осмотр, принимала участие в выполнении лабораторного обследования, анализировала коронарные ангиограммы в соответствии с алгоритмом шкалы SYNTAX, наблюдала пациентов после процедур чрескожного коронарного вмешательства в течение 6-18 мес., формировала базу данных, в которую вносила информацию по больным, выполняла статистический анализ. На основании полученных данных сформулированы выводы и разработаны Практические рекомендации. Автор написала, проиллюстрировала диссертационную работу, а также статьи по теме диссертации. Автор подготовила несколько докладов и выступила на всероссийских и международных конференциях.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Пациентам с ФП, перенесшим ЧКВ, при отсутствии общепринятых критериев для уменьшения дозы в составе МАТ необходимо назначение полной дозы ПОАК. При наличии противопоказаний к ПОАК назначение варфарина в составе многокомпонентной анти тромботической терапии требует тщательного врачебного патронажа, контроля МНО 1 раз в 4-6 нед. и величины показателя TTR $\geq 65\%$.

Считаем, что, учитывая наличие у данной категории больных высокого риска коронарных осложнений в связи с ИБС, требующей выполнения ЧКВ, а также высокого риска кровотечений, при выборе длительности терапии АСК в составе ТАТ после ЧКВ целесообразно проведение дополнительных диагностических мероприятий, таких как расчет суммы баллов по шкале PRECISE-DAPT, оценка индекса, SYNTAX, также, возможно, исследование содержания GDF-15 (пороговые значения >1191 пг/мл).

Фактором в пользу минимизации длительности ТАТ является сумма баллов по шкале PRECISE-DAPT более 30. Фактором, указывающим на целесообразность увеличения срока ТАТ как минимум до 1 мес., является высокий риск коронарных событий, о котором свидетельствуют наличие у пациента величины индекса SYNTAX более 26,5 баллов; ЧКВ на окклюзированной коронарной артерии и уровень GDF-15, превышающий 1191 пг/мл.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в учебном процессе клинических кафедр кардиологии, внутренних болезней, факультетской и госпитальной терапии, сосудистой хирургии, лучевой диагностики, а также в фундаментальных исследованиях.

Заключение

Диссертационная работа Кривошеевой Елены Николаевны «Эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у больных фибрилляцией предсердий, перенесших плановое чрескожное коронарное вмешательство», является самостоятельным, законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, результаты которой имеют существенное значение для современной кардиологии.

В исследовании Кривошеевой Елены Николаевны решены важные научные и клинические задачи – сравнение эффективности и безопасности варфарина и ПОАК в составе многокомпонентной антитромботической терапии; выявление клинических, ангиографических и лабораторных маркеров, определяющих риск развития сердечно-сосудистых осложнений и кровотечений у больных, принимающих МАТ.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Кривошеевой Елены Николаевны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями в редакции постановления Российской Федерации № 723 от 30.07.2014 г., № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., № 1093 от 10.11.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автор диссертации заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 – Кардиология и 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия.

Настоящий отзыв обсужден и одобрен на заседании совместной научной конференции отделения хирургического лечения ИБС и малоинвазивной коронарной хирургии и отделения рентгенохирургических методов исследования и лечения сердца и сосудов Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России «28» декабря 2020 г.; протокол № 5.

Главный научный сотрудник отделения
хирургического лечения ИБС и
малоинвазивной коронарной хирургии
ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева»

Минздрава России
доктор медицинских наук,
(14.01.05 – «Кардиология»)

Ключников Иван Вячеславович

Заведующий отделением рентгенохирургических
методов исследования и лечения сердца и сосудов
ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева»

Минздрава России,
доктор медицинских наук
(14.01.26 – «Сердечно-сосудистая хирургия»)

Петросян Карен Валерьевич

Подписи д.м.н. Ключникова И. В. и д.м.н. Петросяна К. В. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева»

Минздрава России

д.м.н.

«28» декабря 2020 г.

Сокольская Н.О.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России

Адрес ведущей организации: 121552, г. Москва, Рублевское шоссе, д. 135.

Тел.: +7 (495) 414-78-69, e-mail: info@bakulev.ru