

Отзыв**официального оппонента****доктора медицинских наук (14.01.05 – «кардиология»)****Явелова Игоря Семеновича****о 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. Фибрилляция предсердий (ФП) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) часто сочетаются. При этом примерно четверть больных с ФП нуждается в выполнении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), что ведет к необходимости назначения нескольких антитромботических препаратов. Основной проблема комбинированной антитромботической терапии (АТТ) – поддержание баланса между эффективностью и безопасностью лечения. Для выбора оптимального режима антитромботической терапии у больных с ФП, подвергнутых ЧКВ, необходима тщательная оценка соотношения пользы и риска в каждом конкретном случае.

Согласно накопленным фактам, больных с ФП, подвергнутых ЧКВ, прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) безопаснее антагонистов витамина К (АВК) и сопоставимы с ними по эффективности в отношении профилактики коронарного тромбоза. Однако в ряде случаев ПОАК противопоказаны или изучены недостаточно, что определяет необходимость применения АВК. В отличие от рандомизированных контролируемых исследований в повседневной врачебной практике комбинированная АТТ применяется у больных с разнообразной сопутствующей патологией и, как оказалось, далеко не всегда так, как это было изучено и официально

рекомендуется. Поэтому накопление фактов об особенностях и результатах применения комбинированной АТТ в повседневной врачебной практике разных регионов и лечебных учреждений продолжает оставаться актуальным. Не менее важно совершенствование возможностей прогнозирования неблагоприятных исходов у больных с ФП, подвергнутых ЧКВ и получающих комбинированную АТТ.

Диссертация Кривошеевой Е.Н. посвящена оценке эффективности и безопасности ПОАК и варфарина в составе комбинированной АТТ у больных ФП, а также поиску клинических и лабораторных показателей, связанных с риском кровотечений и сердечно-сосудистых осложнений при комбинированной АТТ. Соответственно, ее актуальность сомнений не вызывает.

Научная новизна исследования. В представленной работе выполнено сравнение эффективности и безопасности варфарина или ПОАК в составе комбинированной АТТ в условиях реальной клинической практики на основании анализа 81 пар пациентов, сопоставимых по риску инсульта, кровотечений и наличию сопутствующих заболеваний, отобранных из ретроспективной когорты больных, принимавших варфарин, а также проспективной когорты, состоявшей из 207 больных, принимающих ПОАК в составе комбинированной АТТ после планового ЧКВ. В итоге показано, что частота крупных и клинически значимых кровотечений на фоне приема варфарина (при условии тщательного патронажа) и ПОАК в составе комбинированной АТТ одинакова. Также продемонстрировано, что назначение ПОАК в уменьшенной дозе ассоциируется с увеличением частоты всех тромботических сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с пациентами, принимающими полную дозу ПОАК или варфарин при поддержании времени нахождения международного нормированного отношения в пределах целевого диапазона $\geq 65\%$. Эти находки в целом являются ожидаемыми.

Установлено, что у больных, получающих тройную антитромботическую терапию (ТАТТ), медиана периода наблюдения до

первого большого или клинически значимого кровотечения составляет 31 день. Фактором, ассоциированным с развитием крупных кровотечений на фоне комбинированной АТТ, оказалась сумма баллов по шкале PRECISE-DAPT >30, которая была немного информативнее шкалы HAS-BLED.

Предикторами сердечно-сосудистых осложнений помимо приёма уменьшенной дозы ПОАК оказались более высокие уровни ростового фактора дифференцировки 15 и ингибитора активатора плазминогена 1 типа; предикторами коронарных событий – величина индекса SYNTAX >26,5, проведение ЧКВ на хронической окклюзии артерии и более высокий уровень ростового фактора дифференцировки 15. Изучение указанных биохимических маркеров и сопоставление их значимости с другими факторами риска – новый и оригинальный результат проведенного исследования, важный с научной и практической точек зрения.

Научно-практическая значимость работы. В работе показано, что в условиях реальной клинической практики пациенты со стабильной ИБС в сочетании с ФП, нуждающиеся в комбинированной АТТ после планового ЧКВ, характеризуются одновременно высокими рисками инсульта, кровотечений, а разнообразной сопутствующей патологией. Продемонстрировано, что использование в составе комбинированной АТТ уменьшенной дозы ПОАК не указывает на более низкий риск кровотечений, но ассоциируется с увеличением частоты сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с пациентами, получающими полную дозу антикоагулянтов. При этом медиана длительности ТАТТ до первого крупного кровотечения составила 31 день, очевидно стоит учитывать при определении ее длительности. Для совершенствования возможностей персонализации многокомпонентной АТТ с использованием ПОАК важны выявленные в проспективной части работы независимые предикторы крупных кровотечений и коронарных событий.

Вместе с тем необходимо учитывать и ограничения проведенного исследования. К ним относится ретроспективный характер первой его части, известные ограничения попыток сбалансировать группы больных для сравнительного анализа в повседневной врачебной практике, особенно когда

размеры выборки относительно невелики. Тем не менее, выявленные закономерности ожидаемы и соответствуют данным других исследований, выполненных на существенно большем клиническом материале. Вторая, проспективная, часть исследования, представляется наиболее интересной. Вместе с тем, и в том и другом случае длительность использования тройной и двойной антитромботической терапии была неконтролируемым и трудно учитываемым фактором, также как и вклад отдельных ПОАК (особенно в случаях, когда применялись необоснованно заниженные дозы).

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертационная работа Кривошеевой Е.Н. основана на достаточном большом клиническом материале, включающем 327 пациентов, получавших комбинированную АТТ. Исследование выполнено по хорошо продуманному заранее разработанному протоколу с четким определением критериев отбора больных, формирования групп, конечных точек и порядка наблюдения. Цель изучения сформулирована ясно, задачи вытекают из поставленной цели. Клинико-инструментальные и лабораторные методы исследования соответствуют цели и задачам изучения, современны и информативны.

Материал тщательно и методично проанализирован с использованием современных статистических методов, соответствующих задачам изучения и характеру первичного материала. Помимо методов описательной статистики использовались однофакторный и многофакторный регрессионный анализ, расчет площади под характеристической кривой, определение отрезных точек непрерывных величин с при анализе характеристической кривой, построение кривых выживаемости для изучаемых конечных точек. Полученные результаты детально проанализированы и обобщены. Выводы вытекают из полученных результатов.

Соответственно, обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, несомненны.

Общая характеристика работы. Диссертация Кривошеевой Е.Н. написана в традиционном стиле. Состоит из введения, обзора литературы,

главы «Материалы и методы», описания результатов, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка цитированной литературы, включающего 230 публикаций отечественных и зарубежных авторов. Диссертация изложена на 168 страницах машинописного текста, иллюстрирована 21 таблицей и 33 рисунками. Содержание и структура диссертации соответствуют общепринятым требованиям, предъявляемым к диссертационным работам.

Название работы отражает суть диссертации.

Во введении хорошо изложена актуальность выбранной темы и обоснована целесообразность проведения данного исследования. Цели и задачи сформулированы ясно и корректно.

Литературный обзор структурированный, подробный и современный. Характер изложения свидетельствует о хорошем владении данной темой.

В главе «Материалы и методы» детально описаны критерии отбора пациентов в исследование, дана общая характеристика включенных в исследование больных, исчерпывающе изложены использованные клинико-инструментальные и биохимические лабораторные методы диагностики, порядок оценки конечных точек и методы статистического анализа.

Результаты исследования изложены ясно, строго и логично, хорошо иллюстрированы таблицами и рисунками. Результаты статистического анализа изложены последовательно и достаточно подробно. В целом характер изложения соответствует современным принципам представления результатов научных исследований.

В главе «Обсуждение» подробно проанализированы и обобщены основные положения, выносимые на защиту. Собственные данные аргументировано сопоставляются с мировыми данными с привлечением современных литературных источников.

Выводы и практические рекомендации вытекают из результатов исследования и их обсуждения. Значимость практических рекомендаций очевидна.

По теме диссертации имеется 10 печатных работ: 4 статьи с рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, и 6 тезисов докладов.

Автореферат надлежащим образом отражает основное содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по представленной диссертации нет.

К замечаниям, не являющимися принципиальными и не влияющими на общую положительную оценку работы, можно отнести следующие:

1. В тексте диссертации присутствуют некоторые неточности. Так, в ряде случаев при выявлении предикторов неблагоприятного исхода указывается на применение логистического регрессионного анализа, в то время как на самом деле использовалась модель пропорционального риска Кокса.

2. Результаты однофакторного регрессионного анализа представлены обобщенно, в виде текста, и перечислены только факторы, связанные с анализируемыми исходами.

3. Ряд практических рекомендаций выходит за рамки проведенного изучения.

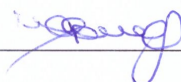
Заключение. Диссертационная работа Кривошеевой Елены Николаевны на тему «Эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у больных фибрилляцией предсердий, перенесших плановое чрескожное коронарное вмешательство» по специальностям 14.01.05 – Кардиология и 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия, является законченным оригинальным научно-квалификационным исследованием, выполненным на высоком методическом уровне. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа 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, а ее автор – Кривошеева Елена Николаевна – заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 – Кардиология и 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук (14.01.05 – «кардиология», медицинские науки),
руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза
при неинфекционных заболеваниях ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр терапии и профилактической медицины»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

 Явелов И.С.

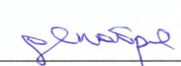
Подпись д.м.н. Явелова И.С. заверяю.

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России,

к.м.н.

Е.А.

« 28 »  2020 г.



Поддубская

Индекс, почтовый адрес места работы: Россия, 101990, г. Москва,

Петроверигский пер., д. 10, стр.3.

Телефон: +7 495 5536735; **e-mail:** IYavelov@gnicpm.ru