

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

академика РАН, доктора медицинских наук, профессора, Кокова Леонида Сергеевича на диссертационную работу 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

Актуальность исследования

Актуальность темы исследования не вызывает сомнений и обусловлена тем, что около 10% пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) имеют фибрилляцию предсердий (ФП). Реваскуляризация миокарда путем чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) является распространенным способом лечения хронической ИБС.

Различные патофизиологические механизмы формирования тромба в ушке левого предсердия при ФП и в случае установки стента обуславливают необходимость назначения многокомпонентной антитромботической терапии (МАТ) при выполнении ЧКВ больному ФП. Как известно, риск кровотечения увеличивается пропорционально количеству одновременно используемых антитромботических препаратов. Выявление факторов риска кровотечений и сердечно-сосудистых осложнений позволит индивидуализировать тактику МАТ у обсуждаемой категории больных с целью повышения эффективности и безопасности лечения.

Поэтому диссертационная работа Кривошеевой Е.Н. представляет значительный научный и практический интерес.

Научная новизна исследования

Впервые выполнена оценка эффективности и безопасности ПОАК и варфарина в составе МАТ в условиях реальной клинической практики, а также определена тактика назначения доз ПОАК лечащими врачами в российских клиниках больным ФП после плановых ЧКВ. При условии

ежемесячного контроля уровня МНО и состояния пациентов, а также поддержания величины $TTR \geq 65\%$ эффективность и безопасность варфарина в составе МАТ сравнима с ПОАК. Половине больных ФП с высоким риском инсульта и тромбоемболий лечащие врачи безосновательно назначали уменьшенные дозы ПОАК в составе МАТ после планового ЧКВ. Показателями, связанными с назначением уменьшенной дозы ПОАК, оказались индекс Charlson ≥ 8 и индекс массы тела 27 кг/м^2 . Назначение больным ФП, перенесшим плановое ЧКВ, в составе МАТ уменьшенной дозы ПОАК, ассоциируется с увеличением частоты тромботических сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с пациентами, получающими полную дозу антикоагулянтов, при сопоставимом числе кровотечений.

В работе впервые в нашей стране получена полная характеристика данной категории пациентов в реальных условиях. В течение 1 года наблюдения частота ССО у них составила 16%, а больших и клинически значимых кровотечений - 26%.

Выявлены клинические, ангиографические и лабораторные факторы риска кровотечений и сердечно-сосудистых осложнений. Независимым предиктором развития больших и клинически значимых кровотечений у больных ФП, принимающих МАТ (в 86% ТАТ) после плановых ЧКВ, является сумма баллов по шкале PRECISE-DAPT >30 . Обнаружены три новых независимых предиктора сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных: приём уменьшенной дозы ПОАК, уровень $GDF-15 > 1191 \text{ пг/мл}$ и содержание ИАП-1 $> 13,2 \text{ Ед/мл}$. Независимыми предикторами коронарных событий (частота 9,2%) являются: величина индекса SYNTAX $> 26,5$, вмешательство на хронической окклюзии коронарной артерии и уровень $GDF-15 > 1191 \text{ пг/мл}$.

Практическая значимость

Полученные Кривошеевой Е.Н. результаты имеют большую клиническую значимость для современной медицины.

Показано, что при выборе состава и длительности МАТ необходимо учитывать, что медиана периода тройной антитромботической терапии (ТАТ) до первого большого и клинически значимого кровотечения составляет 31 день. В пользу минимизации длительности ТАТ говорит 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 рогового фактора дифференцировки 15 (GDF-15), превышающий 1191 пг/мл.

Автором выявлено, что использование в составе МАТ уменьшенной дозы ПОАК не приводит к снижению кровотечений, но ассоциируется с увеличением частоты сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с пациентами, получающими полную дозу антикоагулянтов.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверность и новизна

Диссертационная работа Кривошеевой Е.Н. выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием большого клинического материала (327 пациентов, принимавших многокомпонентную антитромботическую терапию). Изучены и детально проанализированы опубликованные исследования других авторов, касающиеся многокомпонентной антитромботической терапии, шкал оценки риска кровотечений, ангиографических шкал, а также возможности стратификации риска кровотечений и сердечно-сосудистых осложнений с помощью биохимических маркеров. Исследование тщательно продумано и хорошо организовано. Выбор методов обследования соответствует целям и задачам. Обработка полученных результатов проведена с использованием современных методов статистической обработки. Обоснованность и достоверность результатов исследования не вызывает сомнения. Научные положения, выводы и практические рекомендации полностью соответствуют

поставленным целям и задачам, убедительно аргументированы результатами проведенного исследованиями.

Оценка содержания работы

Диссертационная работа оформлена в традиционном виде, изложена на 168 страницах, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение полученных результатов), выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована большим количеством таблиц и рисунков (21 таблица и 33 рисунка) с понятными подрисуночными подписями. Указатель литературы включает 230 источников.

Название работы отражает суть диссертации.

Во введении автором хорошо обоснована актуальность проведения данного исследования. Цель и задачи сформулированы корректно. Научная новизна и практическая значимость соответствуют полученным результатам.

Обзор литературы написан подробно, структурированно. Источники научной литературы хорошо подобраны, а материал логично изложен автором, что говорит о хорошем знании современного состояния проблемы.

В главе «Материалы и методы» подробно представлена структура работы и дизайн исследования, дана характеристика используемых методов диагностики и лечения с подробным описанием анализа коронарных ангиограмм и лабораторных методов обследования. Критерии включения и исключения из исследования сформулированы логично и четко.

Глава «Результаты исследования» хорошо структурирована и иллюстрирована. Обращает на себя внимание представленная подробная ангиографическая характеристика больных, в том числе оценка прогностической значимости индексов SYNTAX и SYNTAX II в отношении риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ФП и ИБС. Интересно, что сумма баллов по шкале PRECISE DAPT > 30, созданной с целью оптимизации длительности двойной антитромбоцитарной терапии у больных, перенесших ЧКВ, оказалась единственным независимым

предиктором развития больших и клинически-значимых кровотечений на фоне многокомпонентной антитромботической терапии.

В главе «Обсуждение» аргументированно сопоставляются собственные данные и данные мировой литературы.

Выводы и практические рекомендации вытекают из результатов диссертационной работы.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки Российской Федерации.

Результаты работы доложены на российских и зарубежных конференциях. По теме диссертационной работы опубликовано 4 статьи в журналах, рецензируемых ВАК и 6 тезисов докладов.

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертационной работы и автореферата нет.

Заключение

Диссертационная работа Кривошеевой Е.Н. на тему «Эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у больных фибрилляцией предсердий, перенесших плановое чрескожное коронарное вмешательство», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 – Кардиология и 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия, является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком методическом уровне. В ней содержится решение задачи профилактики возможных сердечно-сосудистых осложнений и кровотечений при эндоваскулярном лечении больных ФП со стабильной ИБС, работа имеет важное значение для кардиологии и лучевой диагностики.

Представленная диссертация по актуальности, методическому уровню, научной новизне и практической значимости полностью 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 кандидатским диссертациям, а ее автор Кривошеева Е. Н., заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 – Кардиология и 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия.

Официальный оппонент,
заведующий научным отделением
лучевой диагностики ГБУЗ «НИИ СП
им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»
академик РАН, д.м.н. (14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия)
профессор

 Л.С. Коков

Подпись академика РАН, д.м.н., профессора Л. С. Кокова ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь ГБУЗ «НИИ СП
им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
д.м.н.

« 11 »  2020 г.

Г.В. Булава



Почтовый адрес: 129090, г. Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3

Телефон, адрес эл. почты: 8 (495) 625-38-97. lskokov@mail.ru