

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе и инновациям
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская
академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России

д.м.н., доцент

Мирзасев Карин Бадавиевич



«16» декабря 2024 г

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» о научно-практической значимости диссертации Хакимовой Марии Борисовны «Эффективность и безопасность продления двойной антитромбоцитарной терапии после плановой реваскуляризации миокарда у больных ИБС с распространенным атеросклеротическим поражением», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20. Кардиология и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Хакимовой Марии Борисовны посвящена актуальной проблеме, связанной с оценкой эффективности и безопасности продления двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) после плановой реваскуляризации миокарда у больных стабильной ИБС. Золотым стандартом

антиагрегантной терапии у пациентов со стабильными формами ИБС после проведенной реваскуляризации миокарда является назначение комбинации из аспирина и клопидогрела, которая была изучена в данном диссертационном исследовании для продленной профилактики тромботических осложнений. Имевшаяся на момент организации исследования доказательная база продленной антиагрегантной терапии представлена данными весьма разнородных по своему дизайну клинических исследований, не позволивших разработать единые критерии для выбора оптимальной продолжительности ДАТТ у обсуждаемой категории больных. Приходится констатировать и тот факт, что валидированные шкалы (например, PRECISE DAPT), рекомендованные в настоящее время для больных, получающих ДАТТ, имеют формальное отношение лишь к случаям эндоваскулярного лечения и применимы только в отношении прогнозирования кровотечений.

Стратификация риска может быть оптимизирована путем дополнительного учета лабораторных маркеров, одним из направлений которого может стать лабораторная оценка действия клопидогрела, характеризующегося сложной биотрансформацией и вариабельностью антитромбоцитарного действия. Также перспективными для оценки биомаркерами могут являться показатели, отражающие «бремя атеротромботического процесса»: ростовой фактор дифференцировки-15 (GDF-15), Д-димер и фактор Виллебранда

Таким образом, на сегодняшний день вопрос о выборе оптимального кандидата для продленной ДАТТ остается открытым, а разработка критериев для такого лечения определяет актуальность диссертационной работы Хакимовой М.Б.

Научная новизна исследования

Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнений и определяется расширением теоретических и практических представлений о подходах к длительной антитромбоцитарной терапии у больных ИБС с распространенным атеросклеротическим поражением,

подвергаемых современным процедурам реконструктивных вмешательств на коронарных артериях.

Впервые в рамках наблюдательного регистра изучена структура и установлены клинические и лабораторные предикторы ключевых исходов, определяющих прогноз указанной категории больных.

Впервые показано, что стабильные больные ИБС с распространенным атеросклеротическим поражением, включающим, в том числе, многососудистое поражение коронарного русла, нуждаются в полной реваскуляризации миокарда, а отсутствие таковой является одним из важных предикторов высокого риска тромботических осложнений при длительном проспективном наблюдении.

Новыми оказались полученные соискателем сведения о прогнозировании кровотечений. У пациентов с ИБС и распространенным атеросклеротическим поражением, получавших аспирин и клопидогрел, оптимальный показатель уровня остаточной реактивности тромбоцитов (ОРТ) определялся в пределах 147-178 PRU. Пациенты, у которых уровень ОРТ колебался в пределах указанного диапазона, характеризовались наименьшей частотой любых прогноз-определяющих негативных исходов, связанных с кровотечением. Развитие данных осложнений было также связано с носительством полиморфного аллеля CYP2C19*17, ответственного за ускоренный метаболизм клопидогрела, и с высоким уровнем GDF-15 (ростовой фактор дифференцировки – 15).

Практическая значимость исследования

Не вызывает сомнений высокая теоретическая и практическая значимость полученных автором результатов. Анализ структуры исходов, продемонстрировавший значительное преобладание тромбозов над кровотечениями, убедительно свидетельствует, что большинство включенных в исследование больных с распространенным атеросклеротическим поражением является потенциальными кандидатами для длительной

многокомпонентной антитромботической терапии.

Изученный автором вариант лечения, включавший аспирин в комбинации с клопидогрелом, приносил наибольшую пользу в отношении снижения риска тромботических осложнений у лиц подвергнутых ЧКВ, не обеспечившей полной реваскуляризации всех компрометированных коронарных артерий. Таким образом, именно эти пациенты являются «целевой» группой для продления ДАТТ.

Изученные автором лабораторные показатели (в первую очередь, чувствительность к клопидогрелу) могут, напротив, быть использованы при оценке предрасположенности к развитию кровотечений, что потенциально способствуют лучшей приверженности и успеху лечения.

Обоснованность и достоверность полученных результатов исследования и выводов

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций на вызывает сомнений и основана на необходимом и достаточном объеме клинических данных: проспективное исследование включает 238 пациентов. В работе использованы актуальные современные методы исследования и статистического анализа полученных данных. Поэтапно установлена связь факторов риска с исходами, определяющими прогноз, проанализировала предсказательная ценность и вариабельность лабораторных маркеров у пациентов крайне высокого риска прогноз-определяющих исходов, сформулированы практические рекомендации и выводы исследования, соответствующие поставленной цели и задачам. Достоверность полученных данных не вызывает сомнений, обзор литературы по заданной теме отличается глубиной и тщательностью. Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования вполне соответствуют полученным результатам, имеют большое значение для практического здравоохранения, повышения компетенции врачей-кардиологов, терапевтов, врачей общей практики.

Апробация кандидатской диссертации состоялась в рамках межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России от 30 июля 2024 года, протокол №112. Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, являются обоснованными, доказанными и полностью отражают результаты, позволяющие представить работу как законченное исследование.

Содержание и оформление диссертации

Диссертационная работа Хакимовой Марии Борисовны изложена на 175 страницах в традиционном стиле и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение), ограничений исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 166 источников. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 19 рисунками.

Во введении автором обоснована актуальность темы исследования, ее научная новизна, практическая значимость, изложены цель и задачи диссертационной работы, положения, выносимые на защиту, и данные об апробации полученных результатов.

Глава «Обзор литературы» в полной мере отражает актуальность темы диссертации и современное состояние проблемы выбора продолжительности антитромботической терапии после реваскуляризации миокарда у пациентов со стабильной ИБС и распространенным атеросклеротическим поражением, проведена аналитическая работа по сопоставлению рекомендаций международных согласительных документов и оценка современного состояния проблемы. Автор продемонстрировала знание современной литературы по изучаемой теме и свое понимание проблемы.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно описана структура и дизайн исследования, критерии включения и невключения пациентов,

лабораторные методы исследования и методы статистической обработки материала.

Результаты собственного исследования изложены последовательно, подробно, наглядно и в достаточной степени аргументированы. Результаты представлены четко, в удобной табличной и графической форме, статистический анализ выполнен и представлен корректно.

В главе «Обсуждение», автором подробно проанализированы полученные данные, проведено сопоставление с результатами зарубежных и отечественных исследователей. Выводы и практические рекомендации грамотно сформулированы, научно обоснованы, соответствуют цели и задачам исследования. Практические рекомендации имеют несомненную ценность и могут быть с успехом внедрены в клиническую практику. По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых изданиях рекомендованных ВАК.

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации, позволяет судить об основных результатах, полученных автором, и раскрывает научную новизну, положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

Значимость полученных результатов для развития кардиологии и клинической лабораторной диагностики

В диссертационном исследовании на основании многоэтапного анализа данных выделены пациенты групп крайне высокого риска прогноз-определяющих исходов, которым целесообразно продлить двойную антитромбоцитарную терапию, используя комбинацию из двух антиагрегантов - аспирина и клопидогреля, применяемых у пациентов со стабильной ИБС. Расширены показания к продленной профилактики тромботических осложнений во всех сосудистых бассейнах, а также разработаны клинические и лабораторные критерии к продлению терапии, расширяющие представления о режимах многокомпонентной терапии в

стабильный период заболевания по истечении года от острого коронарного события/реваскуляризации миокарда, представляющие «серые зоны» существующих клинических рекомендаций. Полученные результаты позволяют персонифицировать терапию, определяющую прогноз пациентов, что может быть учтено при длительном наблюдении за пациентами с отягощённым коронарным анамнезом в рамках длительной вторичной профилактики.

Замечаний к содержанию и оформлению диссертации и автореферата нет. Основные положения диссертации представлены и обсуждены на конференциях и конгрессах регионального, всероссийского и международного уровня. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 4 статьи в изданиях, рецензируемых ВАК. Материалы работы представлены на Российском национальном конгрессе кардиологов, 2023 (Москва, Россия); European Atherosclerosis Society 92nd congress, 2024, (Online); Кардиологии на марше 2024 и 64-я сессии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (III место в конкурсе молодых учёных), 2024 (Москва, Россия), XI Евразийском конгрессе кардиологов, 2023 (Online); Российском форуме по тромбозу и гемостазу 2024 (Москва, Россия) и др. и опубликованы в виде тезисов.

Основные положения научной работы могут быть использованы врачами кардиологами и специалистами по клинической лабораторной диагностики для персонализированного выбора режима многокомпонентной антиагрегантной терапии у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, перенесших реваскуляризацию миокарда и имеющих распространенное атеросклеротическое поражение всех сосудистых бассейнов. Результаты научной работы, а также описанные в ней методы исследований, найдут применение в педагогическом процессе при подготовке студентов, врачей-ординаторов, а также могут использоваться в учебной работе клинических кафедр образовательных учреждений при повышении квалификации специалистов практической медицины.

Заключение

Диссертационная работа Хакимовой Марии Борисовны «Эффективность и безопасность продления двойной антитромбоцитарной терапии после плановой реваскуляризации миокарда у больных ИБС с распространенным атеросклеротическим поражением», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20 «Кардиология» и 3.3.8 «Клиническая лабораторная диагностика», является самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком методическом уровне, в которой автором решена актуальная научно-практическая задача – выбор эффективного режима многокомпонентной антиагрегантной терапии у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, перенесших реваскуляризацию миокарда. По актуальности поднятой проблемы, объему выполненных исследований, разработанной схеме лабораторного исследования, научной и практической значимости выводов и практических рекомендаций диссертация полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 25.09.2013г. №842 (в действующей редакции постановления Правительства РФ от 25.01.2024 г., №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.20 Кардиология и 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика.

Отзыв на диссертационную работу Хакимовой Марии Борисовны на тему: «Эффективность и безопасность продления двойной антитромбоцитарной терапии после плановой реваскуляризации миокарда у больных ИБС с распространенным атеросклеротическим поражением» на соискание ученой степени кандидата наук заслушан, обсужден и утвержден на совместной

научной конференции кафедры терапии и подростковой медицины и кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации протокол № 9 от 20 декабря 2024 г.

Доктор медицинских наук (3.1.20. Кардиология), доцент,
заведующий кафедрой терапии и подростковой медицины
терапевтического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России

 Арабидзе Григорий Гурамович

Доктор медицинских наук
(3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика), профессор,
заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики
с курсом лабораторной иммунологии
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

 Годков Михаил Андреевич

Подписи, доктора медицинских наук, доцента Арабидзе Г.Г.
и д.м.н., профессора Годкова Михаила Андреевича заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
д.м.н., профессор

 Чеботарева Татьяна Александровна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1 Телефон: +7 (495) 680-05-99. Электронная почта: rmapo@rmapo.ru
Веб-сайт: <https://rmapo.ru>

Информация о лице, утвердившем отзыв ведущей организации

Мирзаев Карин Бадавиевич

доктор медицинских наук, доцент

Основное место работы – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Проректор по научной работе и инновациям

Даю согласие на обработку персональных данных

Подпись доктора медицинских наук, доцента, проректора по научной работе и инновациям Мирзаева Карина Бадавиевича заверяю

Ученый секретарь ФГБОУ ДПО РМАЦПО

Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор



_____ Чеботарева Т.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

125933, г Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1

телефон: +7(495) 680-05-99; e-mail: rmapo@rmapo.ru