

официального оппонента Виллевальде Светланы Вадимовны на диссертационную работу Алексеевой Александры Сергеевны на тему «Влияние персонифицированного подхода на эффективность и безопасность терапии антагонистами витамина К у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и венозным тромбозом», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни (медицинские науки)

Актуальность темы диссертационного исследования

Актуальность диссертационной работы А.С. Алексеевой обусловлена не только растущей распространенностью неклапанной фибрилляции предсердий и венозного тромбоза (тромбоза легочной артерии и тромбоза глубоких вен), но и высоким риском развития тромботических осложнений при данных заболеваниях. Их профилактика и лечение требуют назначения антикоагулянтной терапии. Несмотря на внедрение в клиническую практику прямых пероральных антикоагулянтов, антагонисты витамина К продолжают широко использоваться. Клиническая и лабораторная оценка антитромботического действия антикоагулянтов в настоящее время является одной из приоритетных задач в клинике внутренних болезней. Сохраняется ряд нерешенных вопросов по тактике назначения антикоагулянтной терапии и лабораторному контролю за медикаментозной гипокоагуляцией.

Известно, что применение варфарина осложняется узким терапевтическим окном и высокой вариабельностью дозы, необходимой для достижения целевых уровней международного нормализованного отношения. При этом дозировка зависит от модифицируемых и немодифицируемых факторов, в том числе генетически детерминированных особенностей фармакокинетики и фармакодинамики. По-прежнему актуально изучение факторов, определяющих индивидуальную чувствительность к антагонисту витамина К, обоснование персонифицированного подхода к применению фармакогенетического алгоритма дозирования.

Актуален поиск оптимальных методов лабораторного контроля за антикоагулянтным действием варфарина, поскольку помимо определения международного нормализованного отношения, другие гемостазиологические

тесты не внедрены в алгоритмы ведения пациентов. Одним из эффективных методов дополнительного контроля антикоагулянтной терапии может стать тест пространственной тромбодинамики, обладающий высокой чувствительностью к гипо- и гиперкоагуляционным состояниям различного генеза. На сегодняшний день также недостаточно исследований, посвящённых влиянию продленной терапии антагонистами витамина К на уровень тромбинемии, характеризующий прокоагулянтную активность и клиническую эффективность антикоагулянтной терапии.

Важнейшее значение для успешности длительной антикоагулянтной терапии имеет формирование приверженности пациентов, что может быть реализовано путем организации наблюдения в специализированных антикоагулянтных кабинетах.

Исходя из этого, работа А.С. Алексеевой, посвященная оценке эффективности и безопасности продленной терапии антагонистами витамина К у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и венозным тромбозом в условиях персонифицированного наблюдения в антикоагулянтном кабинете, является актуальной с научной и практической точек зрения.

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

Диссертационное исследование Алексеевой А.С. выполнено на высоком научно-методическом уровне, в соответствии с принятыми этическими принципами. Обоснованность сформулированных научных положений, выводов и практических рекомендаций определяется достаточным для выявления статистических закономерностей, получения полных и достоверных результатов размером выборки (2330 пациентов, получавших терапию антагонистом витамина К и обратившихся в кабинет антикоагулянтной терапии; 107 пациентов, включенных в проспективное исследование), адекватно разработанным дизайном исследования. Работа состояла из 2 частей: наблюдательного ретроспективного исследования и проспективного открытого рандомизированного исследования по сравнению традиционного (стандартного) и фармакогенетического алгоритмов инициации терапии и дозирования

варфарина, с четко определенными критериями включения/ не включения в исследование, длительными периодами наблюдения (3 года и 6 месяцев соответственно).

Использованные методы исследования современны, соответствуют поставленным задачам. Выполнены как локальные (международное нормализованное отношение, уровень тромбина, Д-димера, гомоцистеина, комплекса тромбин-антитромбин), так и глобальные (пространственная тромбодинамика) гемостазиологические тесты. Для изучения влияния носительства протромбогенного полиморфизма в генах системы гемостаза на развитие тромбозмболических осложнений проводилось молекулярно-генетическое тестирование. В проспективной части выполнялось фармакогенетическое исследование для выявления полиморфизмов генов, определяющих чувствительность к варфарину. Наряду с этим, в работе с помощью валидированных опросников оценивалось качество жизни пациентов, психический статус.

Анализ полученных данных проведен корректно с использованием адекватных статистических методов, используемых при проведении научных исследований. Следует отметить применение одномерного и многомерного логистического бинарного регрессионного анализа с расчетом скорректированного отношения шансов для прогнозирования развития низкого уровня гипокоагуляции и кровотечений.

Выводы сформулированы четко, полностью основаны на полученных результатах, соответствуют поставленной цели и задачам. Обсуждение результатов исследования аргументировано. Практические рекомендации конкретны, реализуемы, вытекают из полученных результатов исследования.

Научная новизна и достоверность исследования, полученных результатов

Диссертационная работа характеризуется несомненной научной новизной.

У пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и венозным тромбозмболизмом, контролирующей терапию антагонистом витамина К в условиях специализированного антикоагулянтного кабинета изучено качество жизни и продемонстрировано его улучшение через 6 месяцев терапии на фоне

формирования приверженности.

В проспективном рандомизированном сравнительном исследовании показано отсутствие значимых различий фармакогенетического и стандартного подхода к фармакотерапии антагонистами витамина К при инициации дозы, формировании приверженности и длительном наблюдении в антикоагулянтном кабинете.

Оценен молекулярно-генетический профиль пациентов с тромбозом глубоких вен и установлена его взаимосвязь с эффективностью и безопасностью терапии антагонистом витамина К. Так, автором установлена взаимосвязь протромбогенного аллельного полиморфизма в гене ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1 675 5G>4G) и в гене протромбина (F II G20210-A) с низким уровнем медикаментозной гипокоагуляции на фоне терапии антагонистом витамина К. Показано, что развитие повторного тромбоза на фоне варфаринотерапии не было ассоциировано с наличием протромбогенного полиморфизма в генах системы гемостаза.

Новизна исследования заключается также в изучении влияния терапии антагонистом витамина К на динамику гиперкоагуляционного синдрома у пациентов с венозным тромбозом и неклапанной фибрилляцией предсердий при наблюдении в условиях антикоагулянтного кабинета. Установлено снижение уровня тромбина через 6 месяцев терапии антагонистом витамина К. Обнаружена взаимосвязь между гетерозиготной мутацией в гене V фактора Лейдена (F V G1691-A) и низким уровнем тромбина в первый месяц терапии варфарином.

По результатам глобального теста пространственной тромбодинамики выявлено отсутствие спонтанного тромбообразования и значимое снижение начальной скорости роста сгустка на 15-е сутки терапии антагонистом витамина К у пациентов, наблюдающихся в условиях антикоагулянтного кабинета.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Научная ценность исследования, выполненного А.С. Алексеевой, определяется комплексным подходом к изучаемой проблеме, включающим оценку эффективности и безопасности варфаринотерапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и венозным тромбозом, оценку

гемостазиологических, молекулярно-генетических, фармакогенетических показателей, а также качества жизни пациентов.

Представленная работа и полученные результаты имеют огромную практическую значимость. Показаны преимущества реализации персонифицированного подхода к оптимизации длительной терапии антагонистом витамина К путем создания кабинетов антикоагулянтной терапии, проведения школ по антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и венозным тромбозом, что ассоциируется с формированием приверженности к терапии, повышением эффективности и безопасности терапии, улучшением качества жизни пациентов. По результатам проведенного исследования и социальных акций определения показателя международного нормализованного отношения в рамках «Всемирного дня тромбоза» была обоснована организация сети антикоагулянтных кабинетов в Архангельской области в 2016 году.

А.С. Алексеева обосновала необходимость дополнительной оценки немодифицируемых и модифицируемых факторов риска развития осложнений, а также дополнительного (к оценке международного нормализованного отношения) лабораторного мониторинга - определение уровня тромбина. Полученные результаты также позволили рекомендовать проведение фармакогенетического тестирования как дополнительного метода у пациентов с анамнезом геморрагических событий, частыми малыми кровотечениями при целевых значениях международного нормализованного отношения, наличии сопутствующей медикаментозной терапии ингибиторами цитохромов P450. На основании проведенного исследования сформулированы рекомендации молекулярно-генетического тестирования для прогнозирования риска низкого уровня гипокоагуляции. Кроме того, у пациентов с целевыми значениями международного нормализованного отношения и с высоким риском системных тромбозов предложено использование теста пространственной тромбодинамики. Показана возможность использования метода эхокардиографии у пациентов с венозным тромбозом для оценки эффективности антикоагулянтной терапии.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа написана хорошим литературным языком, изложена на 153 страницах компьютерного текста, имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора научной литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав результатов исследований с их обсуждением, выводов, практических рекомендаций. Диссертация хорошо иллюстрирована, содержит 26 таблиц и 24 рисунка. Библиографический список включает 204 источника, из них: 67 – отечественных, 137 – иностранных.

Во введении обоснована актуальность исследования, сформулированы цель, задачи, положения, выносимые на защиту, научная новизна результатов. В обзоре литературы представлено значение тромбозов и системных эмболий как междисциплинарной проблемы в клинике внутренних болезней, современные данные об их этиологии и патогенезе, аспекты профилактики и лечения, особенности применения антагонистов витамина К. Обозначена противоречивость имеющихся данных, сформулированы нерешенные вопросы.

Во второй главе диссертации представлена характеристика исследования, дизайн, критерии включения и исключения. Описаны методики, используемые при выполнении диссертационной работы, методы статистической обработки полученных данных. Вместе с тем, представление данных о валидации опросников качества жизни и оценки психического состояния с изложением принципов интерпретации результатов могло бы дополнить описание анкетирования пациентов.

В третьей, четвертой и пятой главах изложены результаты собственного диссертационного исследования в соответствии с поставленными задачами. Представляло бы интерес представление данных о взаимосвязи показателей качества жизни с клинико-лабораторными параметрами эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии. В главе «Обсуждение» Алексеева А.С. сопоставляет полученные данные с результатами современных российских и международных исследований, анализирует выявленные взаимосвязи, представляет свой взгляд на изученные вопросы. Этот раздел свидетельствует о вовлеченности автора в проблему, реализованном научном подходе к работе.

Выводы отражают поставленные задачи, основаны на результатах

исследования, сформулированы четко. Практические рекомендации подтверждают практическую ценность работы, могут быть реализованы в реальной клинической практике.

Работа широко апробирована, ее результаты представлены на российских и международных научных конференциях. В журналах, рекомендуемых ВАК, опубликовано 5 статей, полностью отражающих результаты исследования.

Автореферат диссертации полно и точно отражает диссертационную работу.

Принципиальных замечаний к работе нет. Приведенные выше комментарии носят дискуссионный характер, не снижают научную и практическую ценность работы.

В качестве дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. В настоящее время оценка риска кровотечений проводится по специально разработанным шкалам. Как учёт отдельных факторов риска кровотечений может повлиять на выбор терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и венозным тромбозом?
2. Есть ли преимущества традиционного подхода к инициации терапии и дозированию антагониста витамина К перед фармакогенетическим?
3. Какие параметры теста пространственной тромбодинамики и на какие сутки терапии антагонистом витамина К необходимо учитывать у пациентов с тромбозами глубоких вен и возможно ли применение данного теста у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий?

Заключение

Диссертационная работа Алексеевой Александры Сергеевны на тему «Влияние персонифицированного подхода на эффективность и безопасность терапии антагонистами витамина К у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и венозным тромбозом», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Воробьевой Надежды Александровны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни

(медицинские науки), является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи по повышению эффективности и безопасности длительной варфаринотерапии у пациентов с венозным тромбозом и неклапанной фибрилляцией предсердий путем реализации персонифицированного подхода и формирования приверженности к терапии в антикоагулянтных кабинетах, что имеет важное значение для внутренних болезней.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов работа Алексеевой Александры Сергеевны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, ее автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Заведующая кафедрой кардиологии
Института медицинского образования
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

Виллевальде Светлана Вадимовна

197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
Тел.: +7 (812) 702-37-30; e-mail: fmrc@almazovcentre.ru

Подпись профессора Виллевальде С.В. заверяю

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



Челюшвин Александр Олегович

» 2020 г.