

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Алексеевой Александры Сергеевны «Влияние персонифицированного подхода на эффективность и безопасность терапии антагонистами витамина К у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и венозным тромбоэмболизмом», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук 14.01.04 – внутренние болезни.

Актуальность темы диссертации

Как известно пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) и венозным тромбоэмболизмом (ВТЭ) имеют высокий риск неблагоприятного прогноза. Персонифицированный подход в терапии антагонистами витамина К является важным аспектом, влияющим на «эффективность» – снижение частоты тромботических осложнений и «безопасность» – уменьшение частоты развития кровотечений.

При назначении антагониста витамина К (АВК) проводится регулярный контроль лабораторного показателя международного нормализованного отношения (МНО), в начале терапии оправдано применение фармакогенетического тестирования чувствительности и учитываются особенности лекарственного и пищевого взаимодействия с варфарином. Однако данные мероприятия не исключают возможность геморрагических и тромботических осложнений, что обуславливает целесообразность разработки персонализированного наблюдения пациентов в условиях антикоагулянтного кабинета и проведение дополнительного гемостазиологического обследования.

В работе Алексеевой А.С. проведена комплексная оценка качества жизни пациентов в условиях приверженности, алгоритмов дозирования варфарина, гемостазиологических и молекулярно-генетических маркёров тромбинемии на фоне продлённой терапии АВК. Следует полагать, что решение поставленных автором задач позволит повысить приверженность пациентов и врачей всех специальностей к терапии варфарином, её эффективность и безопасность.

Таким образом, на основании выше изложенного диссертационная работа представляется актуальной, имеющей значимость для науки и практики.

Степень обоснованности и научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна диссертационной работы не вызывает сомнений и заключается в оценке качества жизни у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) и ВТЭ, контролирующих варфаринотерапию в условиях антикоагулянтного кабинета и формировании приверженности. Установлена взаимосвязь протромбогенного аллельного полиморфизма в гене ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1 675 5G>4G) и в гене протромбина (F II G 20210-A) с низким уровнем медикаментозной гипокоагуляции на фоне терапии варфарином. Показано, что развитие повторного тромбоза на фоне терапии АВК не было ассоциировано с наличием протромбогенного полиморфизма в генах системы гемостаза. Доказано снижение уровня тромбина через 6 месяцев терапии АВК. Выявлена ассоциация между гетерозиготной мутацией в гене V фактора Лейдена (F V G1691-A) и низким уровнем тромбина в 1-й месяц терапии АВК.

Выявлено отсутствие спонтанного тромбообразования на 15-е сутки терапии АВК и значимое снижение начальной скорости роста сгустка на 15-е сутки исследования в условиях антикоагулянтного кабинета (АК). Продемонстрирована возможность использования метода эхокардиографии у пациентов с ВТЭ для оценки эффективности терапии АВК.

В диссертационном исследовании на основе изучения особенностей терапии АВК предложена необходимость тщательного лабораторного мониторинга продлённой терапии АВК в условиях наблюдения в АК с определением гемостазиологических тестов, а также обязательного обучения пациентов в школе варфаринотерапии, проведения социальных информирующих акций для пациентов, повышения компетенции практикующих врачей в вопросах продленной антикоагулянтной терапии.

Показана возможность применения фармакогенетического тестирования как дополнительного метода с личным решением врача АК о необходимости его проведения, с целью снижения риска развития кровотечений при условиях непрерывного лабораторного контроля за гипокоагуляцией у пациентов с наличием в анамнезе геморрагических событий, с частыми малыми кровотечениями на фоне терапевтических значений МНО, а также при наличии сопутствующей медикаментозной терапии ингибиторами цитохромов Р 450.

Результаты исследования послужили основой для создания в Архангельской области с 2016 года сети кабинетов контроля МНО, направленных на снижение частоты геморрагических и тромботических осложнений, улучшение качества и прогноза жизни больных с высоким риском тромботических осложнений.

Анализ за наведенной гипокоагуляцией, приверженностью, уровнем тромбинемии дал возможность оценить продленную терапию АВК у пациентов с неклапанной ФП и ВТЭ, которая не оказывала значимого негативного влияния на качество жизни, а персонифицированный подход к продленной терапии АВК был ассоциирован с улучшением гемостазиологических маркеров тромбинемии и клинических исходов.

Критический анализ отечественных и зарубежных публикаций, посвященных проблемам антикоагулянтной терапии варфарином и фармакогенетическому тестированию, всестороннее рассмотрение исследуемой тематики позволили автору сформулировать выводы, научные положения, рекомендации.

Результаты проведенного исследования легли в основу научных положений, выносимых на защиту, и выводов диссертации. Достоверность и обоснованность этих положений подтверждается достаточным и репрезентативным количеством обследованных лиц и использованием современных методов исследования.

Статистическая значимость выводов и практических рекомендаций диссертационного исследования подтверждается выбором и использованием

методов математической обработки и статистического анализа материала, что заслуживает внимание и одобрения. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из материалов исследования, имеют научное и практическое значение. Автору принадлежит ведущая роль в моделировании и реализации исследования. Особого внимания заслуживает непосредственное участие в качестве врача клинического фармаколога и выполнение следующих мероприятий:

Полученные результаты опубликованы в 35 печатных работах, из них 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК, что подтверждает высокую степень достоверности положений, выносимых на защиту, выводов и рекомендаций, сформулированных диссертантом, и отражает высокий уровень апробации результатов работы.

Значимость для науки и практики полученных результатов исследования

Научная ценность исследования, выполненного А.С. Алексеевой, определяется комплексным подходом к изучаемой проблеме, включающим оценку эффективности и безопасности терапии АВК у пациентов с неклапанной ФП и ВТЭ, оценку гемостазиологических, молекулярно-генетических, фармакогенетических изменений, а также качества жизни пациентов.

Важно отметить практическую направленность проведенного автором исследования. Данные исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс ГБУЗ АО ПГКБ им. Е. Е. Волосевич, в учебно-педагогический процесс кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии и использованы на факультете усовершенствования врачей ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России и создание системы централизованных АК в реальную клиническую практику АО.

Полнота опубликованных результатов научных исследований

По теме диссертации опубликованы 35 научных работ, в том числе 5 статей в изданиях, рекомендованных ВАК, что подтверждает высокую степень достоверности положений, выносимых на защиту, выводов и рекомендаций,

сформулированных диссертантом, и отражает высокий уровень апробации результатов работы.

Рекомендации по использованию полученных в работе результатов и выводов

Результаты, полученные в ходе исследования, могут быть использованы в практической деятельности врачей любой специальности, в учебном процессе по специальности «терапия», «кардиология», «хирургия», «лабораторная диагностика», а также слушателям послевузовского и дополнительного профессионального образования.

Содержание работы и её завершенность

Диссертационная работа написана грамотным научным языком. Материалы диссертации изложены в традиционном стиле на 153 страницах машинописного текста. В работе 26 таблиц и 24 рисунка. Диссертация состоит из введения, 6 глав (обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, главы обсуждения результатов выполненных исследований), выводов и практических рекомендаций, списка литературы.

Введение составлено по схеме, рекомендуемой ВАК, и содержит описание актуальности работы, цели и задачи исследования, научной новизны, положений, выносимых на защиту, практической значимости, данные о реализации и апробации работы.

В первой главе полностью раскрывается состояние выбранной автором для диссертации проблемы. Диссертант всесторонне оценивает данные, изложенные в литературных источниках, обосновывая актуальность выполненного исследования. Литературный обзор написан системно, и может быть рекомендован в качестве методического материала. В работе проанализированы 204 фундаментальных и прикладных исследований, полученные ранее по рассматриваемой тематике, из которых 137 – зарубежных авторов.

Вторая глава представлена клинической характеристикой обследованных пациентов, подробно описаны организация исследования, методология, методы математической обработки данных.

Третья глава посвящена результатам собственных исследований. Изучены особенности терапии АВК у пациентов регистра антикоагулянтного кабинета. Проведена оценка модифицируемых и немодифицируемых факторов развития осложнений терапии АВК, оценка молекулярно-генетического профиля пациентов с ТГВ, и установлена взаимосвязь его с эффективностью и безопасностью терапии АВК. Автором оценено качество жизни пациентов с неклапанной ФП и ВТЭ в условиях специализированного АК. Показано улучшение качества жизни через полгода продленной терапии АВК на фоне формирования приверженности. Отражена необходимость обязательного обучения пациентов в школе варфаринотерапии, и целесообразность проведения социальных акций для пациентов для дополнительного лабораторного контроля показателя МНО. Доказано, что создание сети АК, уменьшает риск развития осложнений терапии АВК.

В четвертой главе автором проведено сравнение стандартного и фармакогенетического алгоритмов дозирования варфарина. Показано отсутствие значимых отличий фармакогенетического и стандартного подхода к фармакотерапии АВК на начальном этапе при условии формирования приверженности и наблюдения в специализированном АК.

В пятой главе изучено влияние терапии АВК на динамику гиперкоагуляционного синдрома у пациентов с ВТЭ и неклапанной ФП. Показано снижение уровня тромбина через 6 месяцев терапии АВК.

Автором использован новый метод диагностики нарушений системы гемостаза. Показано отсутствие спонтанного тромбообразования на 15-е сутки терапии АВК и значимое снижение начальной скорости роста сгустка на 15-е сутки исследования в условиях АК.

Проведена инструментальная оценка терапии АВК, которая показала уменьшения размеров правого желудочка у пациентов с ВТЭ и возможность

использования метода эхокардиографии для оценки эффективности терапии АВК.

В обсуждении результаты собственных исследований сопоставлены с литературными данными и обоснованы полученные данные. Выводы обоснованы и отражают содержание работы, подчеркивая новизну и значимость полученных результатов, полностью соответствуют поставленной цели и задачам. Изложены практические рекомендации по использованию полученных данных. В диссертации приведен список сокращений, список литературы, выполненный в соответствии с требованиями ГОСТ. Направление, основные результаты диссертации соответствуют паспорту специальности: 14.01.04 – внутренние болезни.

Содержание автореферата

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы и оформлен согласно общепринятым требованиям.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

В целом работа А.С. Алексеевой выполнена на высоком научно-методическом уровне, соответствует поставленным цели и задачам исследования. Целостность работы, соразмерность и связанность её частей, последовательность и логичность изложения позволили автору раскрыть рассматриваемую проблему.

Замечаний принципиального характера к представленной работе нет. Однако в задачах автором не указано, что в исследовании планируется анализ приверженности к терапии варфарином. Следует полагать, что приверженность к лечению является самостоятельным фактором риска развития осложнений. В связи с чем, как пожелание автору, представить в своем докладе при защите диссертационной работы, что именно включают модифицируемые и немодифицируемые факторы риска развития осложнений.

Кроме того, принимая во внимание третий вывод, следует полагать, что при наблюдении пациентов в специализированных кабинетах контроля МНО отсутствуют значимые отличия фармакогенетического и стандартного подхода.

Получается, что если пациенты не наблюдаются в антикоагулянтных кабинетах, то имеется преимущество фармакогенетического тестирования чувствительности в начале терапии варфарином. Согласитесь ли Вы с таким заключением или имеется иное мнение?

Следует отметить, что в проведенном исследовании показано преимущество фармакогенетического подхода в начале терапии варфарином у пациентов с протезами клапанов сердца (Статья авторов Горбунова Е.В., Рожнев В.В., Понасенко А.В., Барбараш О.Л. «Эффективность фармакогенетического подхода к антикоагулянтной терапии у больных с протезами клапанов сердца» в журнале Кардиология 2019; 59(9s): 25-30).

Данные комментарии имеют сугубо познавательный, дискуссионный характер и ни в коей мере не снижают позитивного впечатления от представленного автором труда.

Заключение

Диссертационная работа Алексеевой Александры Сергеевны «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 Н. А. Воробьевой, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новый подход к оценке эффективности и безопасности продлённой терапии антагонистами витамина К у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и венозным тромбозом в условиях персонифицированного наблюдения в антикоагулянтном кабинете.

По своей актуальности, объёму выполненных исследований, научной новизне и достоверности результатов, теоретической и практической ценности, значимости полученных данных, обоснованности выводов, представленная диссертационная работа Алексеевой А.С. полностью соответствует предъявляемым к кандидатским диссертациям требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного

постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., в редакции Постановления Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Официальный оппонент:

Ведущий научный сотрудник лаборатории нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции
Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», доктор медицинских наук
(специальность: 14.01.05 – кардиология) Горбунова Елена Владимировна

« 25 » декабря 2019 г.

Подпись Е.В. Горбуновой заверяю:
Заместитель директора по научной работе
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Научно-исследовательский
институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»,
доктор медицинских наук, профессор

Артамонова Галина Владимировна



650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д.6; тел.:8- (3842)- 64-33-08;
e-mail: gev@kemcardio.ru, reception@kemcardio.ru