

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Герасименко Анастасии Сергеевны «Оценка эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет 21.2.005.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность

Фибрилляция предсердий является распространенной формой нарушения ритма сердца, наиболее тяжелым осложнением которой является кардиоэмболический инсульт и другие системные эмболии. Сочетание фибрилляции предсердий и хронической болезни почек увеличивает риск сердечно-сосудистых событий и смертности. При этом пациенты, имеющие фибрилляцию предсердий в сочетании с почечной патологией подвержены, с одной стороны, более высокому риску инсульта и тромбоэмболии, а с другой, более высокому риску кровотечений.

Основой профилактики тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий является назначение антикоагулянтной терапии, однако, применение антикоагулянтов у пациентов с почечной патологией сопряжено с определенными сложностями. Во-первых, повышенный риск кровотечений, обусловленный нарушением функции почек, вызывает опасения у лечащего врача и самого пациента в отношении приема антикоагулянтов. Во-вторых, нарушение функции почек влияет на фармакокинетику антикоагулянтов, что впоследствии отражается на эффективности и безопасности терапии.

Применение варфарина для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с почечной патологией сопряжено с развитием таких осложнений, как варфарин-индуцированная нефропатия и кальцифилаксия, а крупные рандомизированные контролируемые исследования прямых оральных антикоагулянтов включали лишь ограниченное количество пациентов с нарушением функции почек. В настоящее время нет однозначного ответа на вопрос, какой антикоагулянт предпочтительнее использовать для профилактики тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий у пациентов с нарушением функции почек. С другой стороны, даже назначение врачом препарата, предпочтительного в конкретной клинической ситуации не гарантирует соблюдение пациентом данных назначений.

Существенным аспектом эффективности антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий является их приверженность к приему препаратов. Приверженность к приему антикоагулянтов особенно важна для пациентов, относящихся к категории высокого риска тромбоэмболических осложнений (в том числе, пациенты с хронической болезнью почек). При этом, одной из основных причин низкой приверженности к приему антикоагулянтов со стороны пациентов является боязнь возникновения кровотечения.

Таким образом, диссертационное исследование Герасименко А.С., посвященное определению оптимального антикоагулянта, обеспечивающего высокую эффективность, безопасность и ассоциированного с хорошей приверженностью к приему у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек, представляется актуальным.

Достоверность и научная новизна результатов

В исследовании впервые выполнен фармакоэпидемиологический анализ структуры назначения антитромботической терапии при фибрилляции предсердий в многопрофильном стационаре г. Волгограда, охватывающий периоды с 01.01.2012 г по 31.12.2012 г, с 01.01.2016 г по 31.12.2016 г, а также с 01.01.2020 по 31.12.2020 г, который продемонстрировал положительную тенденцию в отношении соблюдения врачами клинических рекомендаций – статистически значимо снизился процент назначения антиагрегантов, возросла частота назначения прямых оральных антикоагулянтов, снизилась частота назначения варфарина.

Впервые проведены не прямые сравнения эффективности и безопасности прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от функции почек, продемонстрировавшие оптимальный профиль эффективности и безопасности профилактики тромбоэмболических осложнений для апиксабана в группе пациентов с клиренсом креатинина 30-50 мл/мин.

Впервые выполнен перевод, адаптация и валидация англоязычного опросника DASS для оценки удовлетворенности антикоагулянтной терапией и проведена оценка качества жизни, удовлетворенности и приверженности к терапии оральными антикоагулянтами у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек. Опросник DASS продемонстрировал хорошую надежность, внутреннюю согласованность и валидность при оценке психометрических свойств. Результаты оценки качества жизни, удовлетворенности и приверженности к антикоагулянтной терапии демонстрируют более низкие показатели по первым двум параметрам для пациентов с почечной патологией.

Достоверность результатов подтверждается использованием современных методик сбора и обработки материала и исходных данных,

использованием современной репрезентативной статистической обработкой полученных результатов.

Практическая значимость исследования

Полученные в результате исследования данные об эффективности и безопасности прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий и сопутствующей почечной патологией в дальнейшем могут позволить оптимизировать антикоагулянтную терапию для данной категории больных. Определение влияния функции почек на параметры качества жизни и удовлетворенности приемом антикоагулянтов при фибрилляции предсердий указывает на необходимость дальнейшего изучения данного вопроса с целью выработки стратегии по улучшению приверженности и удовлетворенности фармакотерапией у пациентов с нарушением функции почек.

В процессе исследования были выполнены перевод адаптация и валидация англоязычной шкалы DASS, что позволяет использовать ее в дальнейших исследованиях с целью оценки качества жизни и удовлетворенности антикоагулянтной терапией.

Научно-практическая значимость работы подтверждается включением полученных результатов в программы дополнительного профессионального образования Волгоградского государственного медицинского университета.

Достоверность и обоснованность основных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации

В диссертационной работе Герасименко А.С. методы исследования были выбраны в соответствии с поставленными целями и задачами, обработка полученных данных производилась с использованием современного программного обеспечения. Научные положения, выводы и рекомендации основаны на результатах исследования, достоверность которых подтверждается экспериментальным материалом, адекватной статистической обработкой и отсутствием внутренней противоречивости. Научные положения, представленные в диссертации, соответствуют формуле специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология.

По результатам исследования опубликовано 20 работ, из них 7 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Материалы работы были представлены в виде докладов и обсуждены региональных и международных конференциях.

Общая оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация Герасименко А.С. выполнена в соответствии с существующими требованиями ВАК, изложена на 130 страницах машинописного текста и включают введение, обзор литературы, описание

материалов и методов исследования, три главы собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, приложения, список литературы, содержащий 155 источников, иллюстрирована 22 таблицами и 22 рисунками.

Во введении представлены актуальность темы исследования, степень разработанности проблемы, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов.

В первой главе представлен обзор литературы, отражающий современные представления о проблеме фибрилляции предсердий и хронической болезни почек, проводится анализ основных принципов антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий и особенностей применения антикоагулянтов у пациентов с почечной патологией, обсуждается роль приверженности к антикоагулянтной терапии как фактора, влияющего на эффективность профилактики тромбоэмболических осложнений.

Во второй главе представлены материалы и методы, использованные для проведения каждого этапа: приведены критерии включения и исключения пациентов в фармакоэпидемиологической и проспективной части исследования, описывается методология поиска, отбора и оценки качества исследований для проведения не прямых сравнений, подробно описывается методика адаптации и валидации шкалы DASS.

В главах с третьей по пятую представлены результаты собственных исследований в соответствии с поставленными задачами.

В шестой главе приводится обсуждение полученных результатов и сравнение их с результатами других подобных исследований.

Диссертация завершается выводами и практическими рекомендациями, которые логично вытекают из содержания работы, отражают поставленные задачи, аргументированы и имеют научно-практическую значимость.

Автореферат диссертации полностью отражает содержание работы и оформлен в соответствии с предъявляемыми требованиями.

Далее идут вопросы и замечания.

Принципиальных замечаний к представленной диссертационной работе нет.

Заключение

Диссертационное исследование Герасименко Анастасии Сергеевны «Оценка эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-

квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научно-практическую задачи оптимизации антикоагулянтной терапии пациентов с фибрилляцией предсердий и сопутствующей почечной патологией, имеющей существенное значение для развития клинической фармакологии.

По научной новизне, практической значимости и методическому уровню выполненного исследования, диссертация Герасименко А.С. «Оценка эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек» соответствует паспорту специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология и удовлетворяет требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденное постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842 (в ред. Постановление Правительства РФ от 20 марта 2021 г. N 426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждение ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:
Мирзаев Карин Бадавиевич
Кандидат медицинских наук
(14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология),
доцент кафедры клинической фармакологии и терапии
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России

Даю согласие на обработку моих персональных данных.

МБК (Мирзаев К.Б.)

Подпись официального оппонента к.м.н., Мирзаева К.Б. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России

Л.М. Савченко



Л.М. Савченко

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Минздрава России 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1,
Тел. 8(499)252-21-04
E-mail: rmaro@rmaro.ru

Председателю совета 21.2.005.02
на базе ФГБОУ ВО
«Волгоградский
государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации академику РАН,
д.м.н., профессору Петрову В.И.

Я, Мирзаев Карин Бадавиевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, согласен быть официальным оппонентом на защите диссертации Герасименко Анастасии Сергеевны «Оценка эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология.

Кандидат медицинских наук
(14.03.06 Фармакология, клиническая
фармакология), доцент кафедры
клинической фармакологии и терапии
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская
академия непрерывного профессионального
образования» Минздрава России

Мирзаев Карин Бадавиевич

Подпись к.м.н., Мирзаева К.Б. заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия
непрерывного профессионального
образования» Минздрава России



Савченко Людмила Михайловна

«10» 09 2021 г.

В диссертационный совет 21.2.005.02
на базе ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(400131, пл. Павших Борцов, д. 1, Волгоград, Волгоградская обл.)
В аттестационное дело Герасименко А.С.

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

по диссертации Герасименко Анастасии Сергеевны «Оценка эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек» на сонскание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, ее ведомственной принадлежности по городу, области, району, поселку, деревне, с/поселку, месту жительства)	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Шифр специальности и отрасли науки	Список основных публикаций по теме диссертации в рецензируемых изданиях за последние 5 лет (не менее 5)
Мирзаев Карин Бадавиевич	1991 г. Российская Федерация	ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии	Кандидат медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология	Нет	14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология	1. Сычев И.Н., Федина Д.В., Осипов А.С., Темирбулатов И.И., Татарой О.Ю., Созаева Ж.А., Акмалова К.А., Денисенко Н.П., Абдуллаев Ш.П., Качанова А.А., Гришина Е.А., Мирзаев К.Б. , Сычев Д.А. Влияние полиморфизмов генов CYP3A4*22 (rs35599367) C > T, CYP3A5*3 (rs776746) A > G, ABCB1 (rs4148738) C > T и ABCB1 (rs1045642) C > T на антикоагулянтное действие апиксабана: результаты плотного исследования. Медицинский совет. 2021;(4):41–46. 2. Отделенов В.А., Матвеев А.В., Мирзаев К.Б. , Сычев Д.А. Научное обоснование и предпосылки применения прямых пероральных антикоагулянтов для профилактики тромбозомонолических осложнений у пациентов с COVID-19. Фарматека. 2020; 27(14): 10-15. 3. Мирзаев К.Б. , Ивашенко Д.В., Володин И.В., и соавт. Новые фармакогенетические маркеры риска кровотечения на фоне применения прямых оральных антикоагулянтов. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2020; 16(5):670-677.

					4. Абдуллаев Ш.П., Мирзаев К.Б., Бочков П.О., Сычев И.Н., Сычев Д.А. Влияние носительста минорной аллели rs2244613 гена CERS1 на профиль безопасности дабигатрана этексилата: мета-анализ. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2020;16(5):699-705.
					5. Sychev d, Kulikova M., Golovina O., Vahneeva D., Rukim E., Chetmaeva M., Mirzaev K., et al. Drug-drug interaction of rivaroxaban and calcium channel blockers in patients aged 80 years and older with nonvalvular atrial fibrillation. Drug metabolism and personalized therapy. 2020: 20200127
					6. Сычев Д. А., Сычев И. Н., Мирзаев К.Б. и соавт. Клинико-фармакологические технологии персонализации фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний: фокус на прямые оральные антикоагулянты. Вестник РАМН. 2019; 74(5):299-306.
					7. Sychev DA, Levapov AN, Sheleklova TV, Vosikov PO, Denisenko NP, Ruzhikova KA, Mirzaev KB , Grishina EA, Gavrilov MA, Ramenskaya GV, Kozlov AV, Bogoslovskiy T. The impact of ABCB1 (rs1045642 and rs4148738) and CERS1 (rs2244613) gene polymorphisms on dabigatran equilibrium peak concentration in patients after total knee arthroplasty. Pharmacogenomics Pers Med. 2018 Jul 25;11:127-137. doi: 10.2147/PGPM.S169277.

Согласие на оппонирование диссертационной работы Герасименко Анастасии Сергеевны на тему «Оценка эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек» и обработке моих персональных данных подтверждаю.

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии
 ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
 Минздрава России


Подпись к.м.н., Мирзаева Карина Бадавиевича удостоверяю.

Ученый секретарь ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

«10» 09 2021 г.



Мирзаев Карин Бадавиевич

Савченко Людмила Михайловна