

Отзыв официального оппонента

на диссертацию Хакимовой Марии Борисовны

по теме: «Эффективность и безопасность продления двойной антитромбоцитарной терапии после плановой реваскуляризации миокарда у больных ИБС с распространенным атеросклеротическим поражением», представленную к защите в диссертационный совет 21.1.029.02 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И.Чазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20. Кардиология и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа Хакимовой Марии Борисовны посвящена актуальной проблеме выбора показаний для продления двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) после плановой реваскуляризации миокарда у больных стабильной ИБС. Доказательная база представлена данными многоцентровых клинических исследований, которые не позволяют установить единые критерии продления антиагрегантной терапии у больных со стабильными проявлениями ИБС. Сложно реализуемый баланс факторов риска тромбозов и кровотечений не позволяет унифицировать длительность ДАТТ, в частности у пациентов после ЧКВ, сопровождаемых установкой стентов последних поколений низкой тромбогенности.

На сегодняшний день не существует единой шкалы, предусматривающей одновременную оценку факторов, определяющих геморрагические и ишемические осложнения. Область применения валидированных шкал ограничена ближайшими месяцами инициации ДАТТ относительно эндоваскулярного метода реваскуляризации. Всё вышеизложенное отражает необходимость в совокупной оценке факторов риска, определяющих «комплексное» течение коронарной болезни.

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» быть ростовой фактор дифференцировки-15 (GDF-15), Д-димер и фактор Виллебранда

Комплексный подход в стратификации риска прогноз-определяющих исходов с целью создания многофакторной модели, отражающей целесообразность продления ДАТТ и разработка критериев для продления терапии определяет актуальность, научное и практическое значение диссертационной работы Хакимова М.Б.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Впервые в рамках наблюдательного проспективного регистра определена структура исходов у больных ИБС с распространенным атеросклеротическим поражением, подвергнутых плановой реваскуляризации миокарда. Установлены предикторы прогноз-определяющих исходов (тромботических осложнений и кровотечений) и сопоставлены группы пациентов по методу реваскуляризации и продолжительности ДАТТ. Впервые выделены клинические факторы высокого риска тромботических осложнений (курение, перенесенные > 12 месяцев назад эпизоды транзиторной ишемической атаки/ ишемический инсульт и/или инфаркт миокарда), а также установлен важнейший критерий, определяющий потребность в продлении ДАТТ – выполнение «неполной» реваскуляризации миокарда методом ЧКВ.

Важным результатом стали полученные соискателем сведения о прогностической роли лабораторных показателей, отражающих чувствительность к клопидогрелу, связанную с носительством полиморфного аллеля (CYP2C19*17), ответственного за ускоренный метаболизм клопидогрела, и «бременем» атеротромботического процесса (GDF-15).

Практическая значимость исследования

Результаты диссертационного исследования продемонстрировали, что структура исходов реваскуляризированных больных с ИБС и распространенным атеросклеротическим поражением определяется значительным преобладанием тромбозов над кровотечениями, что позволяет учитывать при продлении ДАТТ факторы, связанные с высоким риском тромботических осложнений (важнейшим из которых стала «неполная» реваскуляризация

миокарда).

В работе исследована роль дополнительной оценки лабораторных маркеров в прогнозировании исходов и принятия решения о сроках приема ДАТТ. При сочетании факторов высокого риска тромботических осложнений, лабораторные маркеры характеризовались менее выраженной прогностической ролью. Показатели продемонстрировали свою статическую значимость при оценке предрасположенности к развитию крупных кровотечений, что потенциально способствуют лучшему контролю за неблагоприятными явлениями терапии при продолжительном приеме препаратов.

Достоверность полученных результатов

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций на вызывает сомнений и основана на необходимом и достаточном объеме клинических данных: в проспективное исследование было включено 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. 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. Выводы и практические рекомендации диссертации закономерно вытекают из основных научных положений, выносимых автором на защиту, сформулированы четко и представляют несомненный научный и практический интерес.

Реализация результатов исследования

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, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных

исследований.

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 исключения 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.

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. Замечаний по диссертационной работе нет. Имеется ряд вопросов:

1. Плановое ЧКВ требует назначения ДАТТ в течение 6 месяцев, у Вас назначение было в течение 12 месяцев, почему? Это было обусловлено тяжестью атеросклеротического поражения (коронарного и некоронарного)?

2. Послеоперационный период АКШ при стабильной ИБС может ограничиваться назначением монотерапии АСК, в Вашем исследовании назначался режим ДАТТ 12 месяцев, почему?

3. Не означают ли Ваши результаты, что выполнение АКШ имеет значимое преимущество перед ЧКВ у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий в связи с большей частотой «полной» реваскуляризации именно при АКШ?

4. В своей работе Вы выявили группу пациентов со стабильной ИБС, многососудистым поражением коронарных артерий и реваскуляризацией миокарда, которая может получить пользу (профилактика тромботических осложнений) от продленной свыше 12 месяцев ДАТТ в составе АСК и клопидогрел. А можно ли, на Ваш взгляд, говорить, что эти пациенты также получают пользу от назначения иной комбинированной антитромботической терапии (АСК + ривароксабан, АСК + тикагрелор)?

Приведенные вопросы принципиального характера не имеют и не влияют на общую положительную оценку работы.

Заключение

Диссертационная работа Хакимовой Марии Борисовны по теме: «Эффективность и безопасность продления двойной антитромбоцитарной терапии после плановой реваскуляризации миокарда у больных ИБС с распространенным атеросклеротическим поражением», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, Комарова Андрея Леонидовича, и доктора биологических наук, Добровольского Анатолия Борисовича, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой представлено решение актуальной задачи – разработка критериев (клинических и лабораторных показателей), определяющих целесообразность продления ДАТТ у пациентов со стабильной ИБС, имеющих многососудистое поражение коронарных

артерий и подвергнутых процедурам плановой реваскуляризации миокарда.

С учетом актуальности, научной новизны, объема выполненных исследований, а также практической и теоретической значимости и методическому уровню работа полностью **соответствует** требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (с изменениями и дополнениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Хакимова Мария Борисовна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям – 3.1.20 Кардиология и 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика.

Официальный оппонент:

Заведующий отделом клинической кардиологии
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Научно-исследовательский
институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»
(НИИ КПССЗ),
доктор медицинских наук,
профессор

Василий Васильевич Кашталап

Подпись доктора медицинских наук, профессора Кашталапа В.В. заверяю:
Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых
заболеваний» (НИИ КПССЗ),

кандидат медицинских наук



Яна Владимировна Казачек

28.12.2024 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ). 650002, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6., тел. (8-3842) 64-33-08. E-mail: reception@kemcardio.ru. Сайт: <https://kemcardio.ru>.