

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, Грацианского Николая Андреевича на диссертационную работу Моревой Ольги Вячеславовны на тему «Факторы, определяющие риск геморрагических осложнений у больных с адекватно подобранной дозой варфарина», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – «кардиология»

Актуальность темы выполненной работы

Антагонист витамина К варфарин используется при нескольких социально значимых состояниях, среди которых на первое место следует поставить фибрилляцию предсердий, при которой он применяется с целью предупреждения эмболического инсульта. Другими является тромбоз вен голени (цель – предупреждение тромбоемболии легочной артерии), наличие искусственных клапанов сердца. Кроме того, существуют и менее распространённые заболевания, при которых варфарин используется в качестве средства первичной и вторичной профилактики тромбоемболических осложнений. Внедрение в практику так называемых новых пероральных антикоагулянтов (антагонистов тромбина, фактора свёртывания крови X) не могло не повлиять на частоту применения варфарина, но влияние это пока ограничивается преимущественно стоимостными характеристиками новых средств. Кроме того, при некоторых состояниях, например, после имплантации механических клапанов сердца, указаний на преимущество новых средств получено не было.

Важной чертой антикоагулянтной терапии, предпринятой по упомянутым выше показаниям, является то, что после обоснованного начала обычно её сложно также обоснованно прекратить.

Терапия варфарином сопряжена с рядом сложностей. Часть из них относится к общим для длительной антикоагулянтной терапии вообще (повышенный риск кровотечений), часть является специфичной именно

для лечения варфарином и определяется особенностями фармакокинетики и фармакодинамики препарата. Причем последние определяют варибельность достигаемого гипокоагуляционного эффекта и, соответственно, необходимость его тщательного контроля. Проблемы тесно связаны, и в конечном счете выражаются в существенном числе непредотвращенных тромбозов и особенно кровотечений. Поиск факторов, связанных с риском, как тромбозов, так и кровотечений при применении варфарина, и, соответственно, возможностей их предсказания с последующей коррекцией терапии всё ещё является важной задачей клинической медицины.

Факторам, связанным с риском возникновения кровотечений во время терапии варфарином и посвящена диссертационная работа Моревой О.В. В комплекс изученных факторов вошли клинические, ряд показателей гемостаза и генетические. Некоторые из включенных в работу генетических факторов ранее в подобном контексте не изучались.

Тема работы, таким образом, является безусловно актуальной.

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному плану и содержит 142 страницы печатного текста. В работе четыре главы – обзор литературы, материалы и методы, результаты, и обсуждение, в неё включено 34 таблицы и 9 рисунков, а также выводы и практические рекомендации. В библиографическом указателе упомянуты 133 источника отечественных и иностранных авторов.

В разделе «Введение» на основании краткого анализа состояния проблемы автором убедительно обоснованы актуальность, научная новизна, практическая значимость исследования, четко сформулированы цель и задачи работы.

В главе «Обзор литературы» анализируется достаточное количество как иностранных, так и отечественных литературных источников,

подробно рассматриваются вопросы о показаниях к применению варфарина у больных с различными патологическими состояниями, об основных проблемах, связанных с использованием варфарина, о клинических факторах риска развития кровотечений и существующих шкалах его оценки, а также приводятся сведения о генетических и коагуляционных предикторах геморрагических осложнений терапии варфарином. Из обзора следует, что до настоящего времени проблема кровотечений, связанных с применением варфарина, окончательно не решена, и что наиболее перспективен комплексный подход к её решению, учитывающий при оценке риска многие факторы.

В главе «Материалы и методы» подробно описаны план исследования, критерии включения, группы включённых в него пациентов, проведенное клиническое, биохимическое и инструментальное обследование, использованные методы статистической обработки полученных данных. Достоинством работы является наличие не только пациентов, включённых в связи с началом терапии варфарином («проспективная» когорта), но и пациентов, уже длительное время (1 год и более) принимавших варфарин («ретроспективная когорта») варфарином. Показанием для применения варфарина в большинстве случаев, но не во всех (80 и 87%) была фибрилляция предсердий. Таким образом, результаты работы могут быть распространены на терапию варфарином вообще, а не только на проводимую по одному специфическому показанию.

Кроме стандартного общеклинического и лабораторного обследования у пациентов, включенных в исследование были определены показатели, характеризующие свертывающую систему крови (Д-димер, фибриноген) и фибринолиз (активируемый тромбином ингибитор фибринолиза [АТИФ], ингибитор активатора плазминогена 1 типа (ИАП-1), комплексы тканевого активатора плазминогена с ингибитором активатора плазминогена 1 типа (тАП-ИАП-1), плазмин- α 2-антиплазмин (ПАП)), а также был выполнен генетический анализ для определения

полиморфизмов генов CYP2C9 (430C/T, 1075A/C), VKORC1 (3673G/A), и АТИФ: 438 G/A, 505 G/A, 1040 C/T. Включение в комплекс потенциальных факторов риска кровотечений при применении варфарина вариантов генов АТИФ является отличительной характеристикой работы.

Как заявлено в названии диссертации, анализ проводился с учётом «адекватности» подобранной дозы и терапии в целом, определённой с помощью расчёта времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне (TTR).

В главе «Результаты собственного исследования» приведены данные о частоте и структуре кровотечений, зарегистрированных у включенных пациентов на протяжении периода наблюдения (до 18 мес). Учитывались большие и малые геморрагические события. Автор выделил следующие группы пациентов: с кровотечением в 1-й месяц лечения при МНО >4, пациентов с любым однократным кровотечением после 1-го месяца лечения, пациентов с рецидивирующими малыми кровотечениями, возникающими при терапевтических значениях МНО после 1-го месяца лечения, и пациентов, проживших период лечения без кровотечений. По результатам проведенного анализа оказалось, что кровотечения в первый месяц лечения на фоне избыточной гипокоагуляции достоверно чаще встречались у пациентов с генетически обусловленной повышенной чувствительностью к варфарину, однократные кровотечения после первого месяца лечения чаще всего были спровоцированы или имели источник кровотечения. Особое внимание автор уделит пациентам, имеющим малые неоднократно рецидивирующие кровотечения при терапевтическом уровне коагуляции, которые чаще всего не имели видимой причины. По результатам статистического анализа оказалось, что данный вид геморрагических осложнений достоверно чаще наблюдался у больных со снижением уровня активируемого тромбином ингибитора фибринолиза более чем на 15,5%. Полученные данные представляют особый интерес и могут стать основанием для дальнейшего изучения практической

значимости как измерения этого показателя, так и установленной в исследовании О.В.Моревой отрезной точки. Другими факторами, повышающими риск развития малых рецидивирующих кровотечений при терапевтическом диапазоне МНО стали: величина скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73м² и прием нестероидных противовоспалительных средств.

В подразделе, посвященном изучению динамики показателей системы гемостаза у пациентов, длительно получающих варфарин, автором получены указания на снижение активации свертывания крови и активации эндогенного фибринолиза, проявлявшиеся снижением уровня Д-димера, повышением комплекса ПАП и снижением уровня АТИФ. Снижение уровня Д-димера и повышение комплекса ПАП на терапии варфарином отмечалось и в некоторых предшествовавших исследованиях. Существуют и единичные сообщения о более низком уровне АТИФ у пациентов, получавших варфарин, по сравнению со здоровыми донорами. Соответствующие данные О.В.Моревой могут стать существенным дополнительным вкладом в изучение механизмов действия варфарина. Кроме того, основываясь на анализе конкретного контингента пациентов, включенных в исследование, характеризовавшегося преобладанием малых кровотечений, автор высказывает предположение, что снижение уровня АТИФ во время адекватной терапии, может указывать на повышенный риск именно малых, неспровоцированных кровотечений при величинах МНО в терапевтическом диапазоне. Потенциальная практическая важность этого предположения делает целесообразным выполнение специально спланированных исследований для подтверждения его правильности.

С теоретической точки зрения важным является проведенный автором анализ частоты носительства трех полиморфизмов гена карбоксипептидазы В2 (CPB2) – АТИФ среди включенных в исследование пациентов и обнаруженная взаимосвязь между носительством и уровнем АТИФ в плазме крови.

В главе «Обсуждение полученных результатов» детально проанализированы и сопоставлены с данными литературы полученные в ходе исследования результаты. Выводы и практические рекомендации обоснованы, полностью вытекают из результатов исследования, и всего предшествующего изложения материала диссертации.

Основные результаты, полученные в ходе исследования, опубликованы в 6 печатных работах, в том числе 2 статьи в изданиях из перечня ВАК.

Содержание автореферата и опубликованных работ соответствует содержанию диссертации, в них в полной мере отражены основные положения проведенного исследования.

Степень обоснованности научных положений, выводов, практических рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Достоверность полученных данных не вызывает сомнений и обеспечена достаточным количеством пациентов ($n=150$), использованием при обследовании больных высокоинформативных современных диагностических инструментальных и лабораторных методов, а также соответствующим уровнем статистической обработки полученных данных.

Работа, несомненно, имеет научную новизну. Автором был применён комплексный подход и оценено значение большого количество нестандартных клинических факторов риска, потенциально способных влиять на развитие кровотечений. В ходе работы впервые получены данные о снижении уровня активируемого тромбином ингибитора фибринолиза у пациентов на фоне приема варфарина. Кроме того, впервые была продемонстрирована связь степени снижения уровня активируемого тромбином ингибитора фибринолиза с развитием малых рецидивирующих кровотечений, возникающих при терапевтическом уровне коагуляции у больных, принимающих варфарин.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Диссертационная работа Моревой О.В., имеет высокую научно-практическую ценность.

В результате проведенного исследования было выявлено, что снижение уровня АТИФ на терапии варфарином более чем на 15,5% ассоциируется с развитием малых рецидивирующих кровотечений, возникающих при терапевтическом уровне коагуляции у больных, длительно принимающих варфарин. Автором предлагается использовать определение данного показателя в специализированных коагуляционных кабинетах и клиниках. Измерение уровня АТИФ у пациентов до и на терапии варфарином и обнаружение его снижения более чем на 15,5% следует расценивать как важное дополнительное указание на повышение риска кровотечений. Относится ли это указание только к риску именно малых кровотечений, может быть уточнено как с помощью дополнительного анализа накопленного автором материала, так и специально спланированных исследований.

Замечания к выполненной работе

Принципиальных замечаний, которые могли бы повлиять на положительную оценку работы, нет.

Заключение

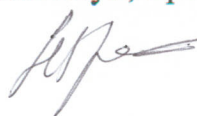
Диссертация Моревой Ольги Вячеславовны, выполненная на тему «Факторы, определяющие риск геморрагических осложнений у больных с адекватно подобранной дозой варфарина» представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – «кардиология», по объему изучаемого материала, научной новизне, практической значимости является законченной научно-квалификационной работой. В представленной диссертации решена задача

кардиологии - поиск факторов, повышающих риск развития кровотечений у больных, получающих длительную терапию варфарином, что важно для практической медицины.

Диссертационная работа Моревой О.В. полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013г в редакции постановления Правительства РФ №335 от 21 апреля 2016г, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – «кардиология».

Официальный оппонент:

Руководитель лаборатории клинической кардиологии
ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр
физико-химической медицины» Федерального
медико-биологического агентства, г. Москва,
доктор медицинских наук, профессор



Грацианский Николай Андреевич

Подпись официального оппонента д.м.н., проф. Грацианского Н.А.
заверяю:

Учёный секретарь ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России
Кандидат биологических наук



Васильева Людмила Львовна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный
научно клинический центр физико-химической медицины» Федерального
медико-биологического агентства,
Адрес: 119435 г. Москва, ул. Малая Пироговская дом 1а
Телефон: +7 (499) 246-44-09
E-mail: info@rcpctm.org

26 сентября 2016г.

В диссертационный совет Д 208.016.01

при ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

(Петроверигский пер., д.10, стр.3, г. Москва, 101990)

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте по кандидатской диссертации Моровой Ольги Вячеславовны на тему «Факторы, определяющие риск геморрагических осложнений у больных с адекватно подобранной дозой варфарина» по специальности 14.01.05 – кардиология, медицинские науки

Фамилия, Имя, Отчество (полностью), дата рождения, гражданство	Ученая степень, наименование отрасли науки, научная специальность, по которой защищена диссертация, ученое звание (при наличии)	Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент представления отзыва)	Занимаемая должность в организации (на момент представления отзыва)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет, близкие по теме оппонируемой диссертации)
Грацианский Николай Андреевич 1942 г.р. Российская Федерация	доктор медицинских наук, 14.00.06 – кардиология, мед.науки, профессор	Лаборатория клинической кардиологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства»	Руководитель лаборатории клинической кардиологии	<p>1. Харченко М.С., Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Факторы, связанные с возникновением крупных кровотечений во время госпитализации не подвергавшихся инвазивному лечению больных с острым коронарным синдромом без подъёмов сегмента ST. Кардиология, 2012. – Том 52, №2. – С. 12-17.</p> <p>2. Харченко М.С., Эрлих А.Д., Косенков Е.И., Масенко В.П., Грацианский Н.А. Цистатин С и кровотечения в период госпитализации больных с острыми коронарными синдромами, леченных без применения инвазивных вмешательств. Кардиология, 2012. – Том 52, №5. – С. 13-19.</p> <p>3. Харченко М.С., Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Оценка прогностического значения шкалы CRUSADE у больных с острым коронарным синдромом в стационаре, не имеющем</p>

				<p>возможности осуществить инвазивное лечение. Кардиология, 2012. – Том 52, №8. – С. 27-32.</p> <p>4. Харченко М.С., Эрлих А.Д., Косенков Е.И., Масенко В.П., Грацианский Н.А. Добавление уровня цистатина С к подсчету баллов по шкале GRACE повышает точность оценки риска кровотечений у неинвазивно леченных больных с острым коронарным синдромом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012. – Том 11, №6. – С. 38-43.</p> <p>5. Явелов И.С., Князев А.С., Добровольский А.Б., Грацианский Н.А. Раннее прекращение лечения фондапаринуксом больных низкого риска, госпитализированных с острым коронарным синдромом без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ: состояние системы гемостаза и исходы в период госпитализации. Российский кардиологический журнал, 2015. – №3(119). – С. 43-51.</p>
--	--	--	--	--

д.м.н., проф. Грацианский Николай Андреевич:

 (подпись)

« 1 » июня 2016г.

Подпись официального оппонента д.м.н., проф. Грацианского Н.А. заверяю



Учёный секретарь ФГБУ ФНЦ ФХМ ФМБА России
Канд. биол. наук



Л.Л.Васильева