

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Шостак Надежды Александровны на диссертацию Навасардяна Артура Рубеновича «Изучение приверженности терапии новыми оральными антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в рамках регистра сердечно-сосудистых заболеваний», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – Кардиология

Актуальность темы диссертации

За последние несколько лет в нашей стране реализуются программы по улучшению качества медицинской помощи больным с мозговым инсультом (МИ). За последние 10 лет в России среди пациентов трудоспособного возраста заболеваемость и смертность от МИ увеличилась более чем на 30%. Среди всех возможных причин развития МИ в 15-30% причиной является кардиоэмболический генез. Чаще всего они происходят в результате возникновения фибрилляции предсердий (ФП). Независимо от формы ФП каждому пациенту с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО) необходимо проводить активную антитромботическую терапию (АТТ). Долгое время с этой целью применялись антагонисты витемина К, наиболее широко распространенный из них варфарин. Однако пациентам, принимающим варфарин, необходим индивидуальный подбор дозы препарата с постоянным контролем международного отношения (МНО). На его эффективность могут влиять ряд факторов: высокая индивидуальная чувствительность и переносимость; вариабельность эффекта, связанная с генетической предрасположенностью, характером питания и приемом определенных медикаментов.

В настоящее время большие ожидания связаны с появлением в реальной клинической практике новых оральных антикоагулянтов (НОАК). Данные препараты в сравнении с варфарином доказали свою эффективность в профилактике МИ у пациентов с неклапанной ФП. Между тем они лишены вышеуказанных недостатков варфарина и являются более удобными в применении. В настоящее время НОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) не всегда охватываются льготным обеспечением лекарственными препаратами в поликлиниках в отличие от варфарина. Учитывая их более высокую стоимость в сравнении с антагонистами витамина К, изучение приверженности этим препаратам является весьма актуальным. Настоящая работа имеет сугубо практическую направленность для амбулаторной практики врача-кардиолога, направленная на повышение профилактики МИ у пациентов с ФП.

Научная новизна исследования и научно-практическая значимость полученных результатов

В рамках регистра сердечно-сосудистых заболеваний отдела специализированного кардиологического центра (регистра ПРОФИЛЬ) впервые оценена частота ФП, получаема АТТ, соответствие ее современным клиническим рекомендациям.

Впервые в России с помощью специально созданной анкеты приверженность к лекарственному препарату у больных была разделена на потенциальную и фактическую. Выявлены наиболее частые причины отказа пациентами в амбулаторной практике от терапии НОАК и факторы, влияющие на приверженность этими препаратами.

Диссертантом установлено, что приверженность пациентов с ФП терапии НОАК улучшается при хорошей осведомленности больных о высоком риске развития МИ и возможности его предупреждения при приеме НОАК. Это свидетельствует о необходимости тщательного проведения разъяснительных работ врачами на амбулаторном этапе среди пациентов с ФП.

Пациенты, длительно принимающие варфарин, реже соглашались на прием НОАК, несмотря на ряд неудобств приема. Это свидетельствует о преувеличении отрицательных свойств этого препарата и необходимости более объективной и независимой оценки варфарина при проведении образовательных программ среди больных и врачей.

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

Настоящее исследование проведено на достаточном количестве пациентов. Ретроспективная часть исследования включает 671 пациент, проспективная – 111 пациентов, что подтверждает обоснованность полученных выводов и рекомендаций. Общий срок наблюдения за пациентами составили более 2,5 лет (01.2012 по 10.2014). За данный период времени автором оценены клиничко-анамнестические характеристики пациентов с ФП (n=575) и без нее (n=99), динамика антитромботической терапии и соответствие ее современным клиническим рекомендациям, отслеживание сердечно-сосудистых событий пациентов (n=9), оценка риска МИ по шкале CHA₂DS₂-VASc, риск геморрагических осложнений согласно шкале HAS-BLED и оценка факторов, влияющих на приверженность терапии НОАК.

Диссертант подробным образом представил дизайн исследования. Им были использованы адекватные статистические методы обработки полученного материала. Материал наглядно проиллюстрирован в виде таблиц и рисунков.

Выводы и рекомендации полностью отражают содержание проведенного исследования и вытекают из полученных данных.

Оценка содержания диссертации

Диссертация Навасардяна А.Р. состоит из традиционных глав: списка сокращений, введения, обзора литературы, описания материала и методов, результаты исследования, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Диссертация представлена на 85 страницах компьютерной верстки, иллюстрирована 18 таблицами и 12 рисунками, в полной мере освещен фактический материал и содержит 3 приложения. Библиографический список включает 96 источника, из них 29 публикаций отечественных авторов и 67 зарубежных.

Соискателем обоснована актуальность темы, четко сформулированы цель и задачи исследования.

В главе «Обзор литературы» представлены сведения о методах изучения приверженности к препаратам и о ее фармакоэкономической целесообразности. Описаны крупные зарубежные и отечественные регистры, в рамках которых изучалась ФП. Представлены возможные методы изучения приверженности терапии лекарственным препаратам. Освещены имеющиеся данные об изучении приверженности терапии антагонистам витамина К и НОАК.

В главе «Материалы и методы» подробно описан дизайн исследования, представлены цели и задачи регистра ПРОФИЛЬ, его особенности, каналы обращения пациентов. Описаны используемые методы статистической обработки полученного материала.

Полученные результаты приведены в соответствующей главе. Полученный материал наглядным образом представлен в виде таблиц. Как описывалось ранее, автором были оценены клинико-anamнестические характеристики пациентов с ФП (n=575) и без нее (n=99), динамика антиромботической терапии и соответствие ее современным клиническим рекомендациям, отслеживание сердечно-сосудистых событий пациентов (n=9), оценка риска МИ по шкале CHA₂DS₂-VASc, риск геморрагических осложнений согласно шкале HAS-BLED и оценка факторов, влияющих на приверженность терапии НОАК.

Было выявлено, что наличие высшего образования и хорошая осведомленность о своем заболевании благоприятно влияют на прием НОАК. Напротив, прием варфарина на первом визите к врачу и наличие льготного

обеспечения лекарственными препаратами в поликлинике снижали вероятность приема НОАК.

Наиболее распространенными причинами отказа от терапии НОАК стали: удовлетворенность приемом варфарина, описание побочных действий и высокая стоимость этих препаратов.

В главе «Обсуждение» автор сравнивает свои полученные данные (клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ФП, антитромботическая терапия) с данными крупных отечественных и зарубежных регистров, а так же с данными рандомизированных клинических исследований (РКИ) НОАК. Соискатель демонстрирует сходства «портрета» пациентов с ФП в своем исследовании и по данным крупных регистров и определенные различия с таковыми в проведенных РКИ.

Автор считает, что ограничивающие факторы приема варфарина преувеличены, в т.ч. за счет активной промоцией производителями НОАК.

НОАК начали принимать те пациенты, которые не смогли принимать варфарин, что позволило за два года наблюдения увеличить число пациентов, принимающие оральные антикоагулянты.

Наличие права на льготное обеспечение лекарственными препаратами снижало вероятность приема НОАК. Автор считает, что это, по-видимому, связано с отсутствием этих препаратов в льготном обеспечении и/или с административными трудностями их получения для пациентов в отличие от аспирина или варфарина.

Исследование позволило выделить группу пациентов (n=13) которым, несмотря на высокий риск развития ТЭО, врачи не рекомендовали терапию оральными антикоагулянтами. Все пациенты имели пароксизмальную форму ФП. Однако, у большинства из них, устойчивые пароксизмы ФП носили однократный характер. В современных КР нет четких представлений о тактике ведения таких пациентов. Это связано с отсутствием крупных

исследований, позволяющие оценить риск развития ТЭО у данных пациентов.

Выводы и практические рекомендации диссертации сформулированы четко, соответствуют поставленным целям и задачам исследования.

Автореферат полностью соответствует требованиям оформления, полно и точно отражает диссертационную работу.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в т.ч. 3 публикации в журналах, входящих в Перечень ВАК. Автор представлял полученные данные на конкурсах молодых ученых на всероссийском конгрессе терапевтов (14 ноября 2014) и всероссийском конгрессе «Человек и лекарство» где получил наивысшие награды.

Материалы диссертации были представлены на III Международном форуме кардиологов в виде устного доклада и международном конгрессе фармакотерапевтов (Тайпей, 26 октября 2014) в виде постерного доклада.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Навасардяна Артура Рубеновича на тему «Изучение приверженности терапии новыми оральными антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в рамках регистра сердечно-сосудистых заболеваний», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченным научно-квалификационным исследованием, выполненным с помощью современных методических подходов, в котором содержится решение актуальной задачи современной кардиологии – изучение факторов влияющих на приверженность терапии НОАК.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа

Навасардяна Артура Рубеновича полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Навасардян А.Р. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – Кардиология.

Официальный оппонент,

Заведующая кафедрой

факультетской терапии им. А.И. Нестерова

ГБОУ ВПО «Российский национальный

исследовательский медицинский

университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор

Шостак Надежда Александровна

117997 г. Москва,

ул. Островитянова, д. 1

Тел.: 8(495) 370-00-11

E-mail: rsmu@rsnu.ru

Подпись д.м.н., Шостак Н.А. заверяю:

« _____ » _____ 2015 г.



В диссертационный совет Д 208.016.01

при ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Петровверигский пер., д.10, стр.3, г. Москва, 101990)

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте по кандидатской диссертации Навасардяна А.Р. на тему: «Изучение приверженности терапии новыми оральными антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в рамках регистра сердечно-сосудистых заболеваний» 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)
Шостак Надежда Александровна, 21.08.1944, Российская Федерация	Доктор медицинских наук, 14.01.05 – кардиология, мед.науки, профессор	Государственное бюджетное образовательное учреждение Высшего профессионального образования. «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Минздрава России, 117997 г. Москва, ул. Островитянова, д. 1	Заведующая кафедрой факультетской терапии им. А.И. Нестерова	<p>1. Шостак Н.А. Кардиоэмболизм и новые возможности профилактики тромботических осложнений // Клиницист. – 2013, № 2. – С. 48-53</p> <p>2. Шостак Н.А., Клименко А.А., Демидова Н.А. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия и проблемы редкого и междисциплинарного заболевания // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014. – Т. 10. № 1. – С. 73-78.</p> <p>3. Шостак Н.А., Клименко А.А., Демидова</p>

				<p>Н.А., Новиков И.В. Патогенетические механизмы и принципы лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011. – Т. 7. № 2. – С. 199-203.</p> <p>4. Шостак Н.А., Клименко А.А., Демидова Н.А., Сороколетов С.М., Разумов К.В., Бабадаева Н.М. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия – подходы к диагностике и лечению // Медицинский совет. – 2013. № 9. – С. 10-16.</p> <p>5. Карпова Н.Ю., Рашид М.А., Казакова Т.В., Шостак Н.А. АОРТАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ // Русский медицинский журнал. 2014. Т. 22. № 2. С. 162-165.</p>
--	--	--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Д.м.н., профессор Шостак Надежда Александровна

Подпись д.м.н., проф. Шостак Н.А. заверяю:



Шостак

Шостак Н.А.

«30» октября 2015г.