

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, Гордеева Ивана Геннадьевича

на диссертацию Певзнера Дмитрия Вольфовича на тему:

«Сравнение эффективности и безопасности имплантации устройств, окклюдированных ушко левого предсердия, и антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий и различным риском кровотечений и тромбэмболических осложнений в реальной клинической практике»,

представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20 «кардиология»

Актуальность

Фибрилляция предсердий (ФП) – одна из самых распространенных аритмий, которой ориентировочно страдают 2% людей старше 18 лет. При этом основное бремя с точки зрения влияния на качество и продолжительность жизни приходится не на аритмию саму по себе, а на ее главное осложнение – эмболический инсульт.

Принятый стандарт профилактики инсульта у пациентов с ФП состоит в назначении оральных антикоагулянтов (ОАК). Однако существует значительная доля пациентов, которые не могут принимать ОАК ввиду наличия противопоказаний или трудностей с приверженностью к терапии. В различных популяциях доля таких пациентов может составлять до 30%.

Альтернативным методом профилактики инсульта и других тромбэмболических осложнений (ТЭО) при ФП является эндоваскулярная изоляция ушка левого предсердия (УЛП). Патологическое обоснование применения этого метода основано на данных исследований, продемонстрировавших, что в подавляющем большинстве случаев именно УЛП является источником артериальной эмболии.

Эффективность и безопасность окклюдеров УЛП изучалась в рамках нескольких рандомизированных клинических исследований (РКИ): в PROTECT-AF и PREVAIL в сравнении с варфарином, в PRAGUE-17 – в сравнении с прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК), преимущественно с апиксабаном. Тем не менее до сих пор остается ряд неразрешенных вопросов в контексте данной методики. Окклюдеры УЛП плохо изучены у пациентов с противопоказаниями к антикоагулянтам, в сравнении с другими ПОАК (ривароксабан, дабигатран). Не разработаны протоколы оптимальной антитромботической терапии после имплантации устройства, периоперационного ведения пациентов, неизвестны отдаленные последствия вмешательства относительно влияния на течение фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности.

В связи с вышеперечисленным диссертационная работа Певзнера Дмитрия Вольфовича представляется актуальной.

Целью исследования Певзнера Д.В. являлась оценка эффективности и безопасности имплантации окклюдеров УЛП и антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной формой ФП с различным риском кровотечений и высоким риском ТЭО в реальной клинической практике.

Задачи исследования включали:

- оценку безопасности и эффективности операции окклюзии УЛП в раннем и отдаленном периоде;
- определение оптимального метода визуализации УЛП в рамках предоперационной подготовки перед имплантацией окклюдера УЛП;
- оценку безопасности умеренной внутривенной седации в качестве метода анестезиологического пособия при имплантации окклюдера УЛП;
- оценку эффективности и безопасности имплантации окклюдеров УЛП типов Watchman и Amplatzer Amulet в раннем и отдаленном периоде;

- оценку частоты геморрагических и тромбоемболических осложнений у пациентов после имплантации окклюдера УЛП, находящихся на различных схемах антитромботической терапии, в раннем и отдаленном периоде;
- оценку приверженности пациентов к терапии ПОАК и варфарином в течение трех лет наблюдения;
- сравнение имплантации окклюдера УЛП с отсутствием профилактики ТЭО у пациентов с противопоказаниями к продленной антикоагулянтной терапии по частоте геморрагических и тромбоемболических осложнений в отдаленном периоде;
- сравнение имплантации окклюдера УЛП с приемом ПОАК и с приемом варфарина у пациентов без противопоказаний к продленной антикоагулянтной терапии по частоте геморрагических и тромбоемболических осложнений в отдаленном периоде;
- определение влияния имплантации окклюдера УЛП на течение ФП и хронической сердечной недостаточности (ХСН) в отдаленном периоде.

Новизна полученных результатов, выводов, рекомендаций

В рамках исследования Певзнера Дмитрия Вольфовича впервые было подтверждено преимущество эндоваскулярной изоляции УЛП в сравнении с отсутствием профилактики тромбоемболии по эффективности и безопасности этих стратегий у пациентов с абсолютными противопоказаниями к приему антикоагулянтов. У пациентов без противопоказаний к антикоагулянтам впервые было выполнено сравнение эндоваскулярной изоляции УЛП с тремя основными ПОАК, представленными и в основной, и в контрольной группе в равных пропорциях.

Также впервые было показано, что краткосрочное применение ПОАК после эндоваскулярной изоляции УЛП окклюдером Watchman имеет наилучший профиль эффективности и безопасности при сравнении с варфарином и двойной антитромбоцитарной терапией (ДАТТ). И впервые в мировой практике была исследована роль эндоваскулярной изоляции УЛП в отношении прогрессирования фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности в отдаленном периоде.

Практическая значимость исследования

В ходе исследования Певзнера Дмитрия Вольфовича была проведена оценка эффективности и безопасности применения окклюдеров УЛП для профилактики инсульта у людей с абсолютными противопоказаниями к использованию ОАК. Была показана эффективность и безопасность данного метода в качестве альтернативы антикоагулянтам, с учетом пожеланий пациента. Были разработаны алгоритмы визуализации УЛП перед операцией, а также продемонстрирована возможность использования внутривенной седации как метода анестезиологического пособия в реальной клинической практике. Безопасность оперативного вмешательства была изучена в шести контрольных точках, с применением чреспищеводной эхокардиографии в каждой из них. Были выявлены предикторы, которые указывают на вероятность потенциально неуспешной имплантации и тромбоза поверхности окклюдера в отдаленном периоде.

В рамках послеоперационного протокола была определена наиболее эффективная и безопасная схема АТТ для пациентов с имплантированным окклюдером типа Watchman. Продемонстрировано отсутствие влияния эндоваскулярной изоляции УЛП на течение ХСН. Получены предварительные данные об умеренной связи вмешательства с прогрессированием ФП у предрасположенных пациентов, а также определены предикторы этой предрасположенности.

Внедрение в практику

Результаты исследования были внедрены в практический протокол ведения пациентов, которым рассматривается имплантация окклюдера УЛП, в ФГБУ "НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова" МЗ РФ. Данный протокол включает в себя предоперационную подготовку, оптимальную визуализацию УЛП, выбор метода анестезиологического пособия, антитромботической терапии после вмешательства, а также скрининга осложнений в отдаленном периоде.

Степень обоснованности результатов

Научные результаты, выводы и практические рекомендации диссертационной работы Певзнера Дмитрия Вольфовича базируются на большом объеме клинической информации, четко обоснованы и представляются достоверными. Работа выполнена в организации, которая обладает большим опытом в имплантации окклюдеров УЛП.

Текущая работа представляет собой проспективное исследование с 379 включенными пациентами. Выбор цели исследования обоснован с точки зрения научной новизны и практической значимости. Чтобы достичь поставленной цели, были четко и логично сформулированы задачи. Выбранные методы соответствуют для решения поставленных в работе задач.

Результаты исследования представляются обоснованными и достоверными и представлены в понятном и репрезентативном виде, сопровождаются достаточным количеством иллюстраций и таблиц. Полученные автором результаты подтверждаются также значимостью опубликованных работ по теме диссертации.

Глубокий и тщательный статистический анализ данных исследования с использованием современных инструментов и программного обеспечения (статистическая программа SPSS 28, соответствующие статистические методы, включая регрессионный анализ) позволил автору решить все поставленные задачи, получить новые научные данные и на их основе

сделать выводы и сформулировать практические рекомендации. Научные положения, представляемые на защиту, отражают основные моменты диссертации. Выводы ясные и соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации написаны простым языком, легко применяются и доступны для врачей в реальной клинической практике.

Оценка диссертации по содержанию и структуре

Диссертационная работа Певзнера Дмитрия Вольфовича оформлена по практически стандартной схеме, но результаты разделены на две части в соответствии с дизайном проведенного исследования. Представлена на 261 страницах машинописного текста и состоит из введения, глав «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты первого этапа исследования», «Результаты второго этапа исследования», «Обсуждение результатов исследования», заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 165 публикаций зарубежных и отечественных факторов, а также приложения. Работа иллюстрирована 69 таблицами и 37 рисунками.

Во введении автором обоснована актуальность темы исследования, обозначена ее степень разработанности, изложены цель и задачи диссертационной работы, научная новизна темы и ее практическая значимость, методология и методы исследования с описанием первичной и вторичных конечных точек, выносимые на защиту положения, данные о степени достоверности и апробации полученных результатов с данными о публикационной активности автора по теме, личный вклад автора.

В главе «Обзор литературы» автор провел полный обзор предыдущих исследований, связанных с темой исследуемой диссертации. Этот раздел содержит подробные и хорошо структурированные материалы. Представлены данные эпидемиологии, патофизиологии и анатомии тромбообразования и ишемического инсульта при ФП, обзор всей имеющейся зарубежной и

доказательной базы по имплантации окклюдеров УЛП, в том числе по вопросам технических аспектов и возможных осложнений вмешательства.

В главе «Материалы и методы исследования» детально изложены структура и дизайн двух частей исследования, представлены критерии включения и исключения в исследование. Дизайн исследования понятно изложен и проиллюстрирован, соответствует поставленным целям и задачам диссертации. Корректно описаны все аспекты набора больных, методов обследования, оперативного вмешательства, включая предоперационную подготовку и послеоперационное ведение, а также все вопросы проспективного наблюдения за включенными пациентами. Описаны статистические методы, используемые для анализа полученных данных. Методы подобраны в соответствии с поставленными задачами и соответствуют высокому уровню статистической обработки.

Главы «Результаты первой части исследования» и «Результаты второй части исследования» составлены в соответствии с поставленной целью и задачами, разработанным дизайном исследования и содержит подробное изложение полученных данных. Результаты исследования разделены на 13 частей – 6 в первой части и 7 во второй части. В каждой из частей логично изложен материал, сопровождаемый рисунками и таблицами.

В главе «Обсуждение результатов исследования» автор подробно проанализировал полученные данные, провел сравнение с результатами аналогичных зарубежных и отечественных работ. Раздел сводит воедино полученные результаты исследования по сравнению эффективности и безопасности имплантируемых окклюдеров УЛП с ПОАК и варфарином для предотвращения тромбозмболических осложнений у пациентов с ФП.

Анализ и практические рекомендации описаны в тексте качественно, имеют научное обоснование, логично следуют из исследования и соответствуют его целям и задачам. Практические рекомендации обладают явной утилитарной ценностью и могут успешно быть внедрены в реальную клиническую практику.

По материалам диссертации опубликовано 19 печатных работ, из них 12 научных статей – в журналах, входящих в перечень Высшей Аттестационной Комиссии. Автореферат полностью отражает содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями ВАК.

Оценка представленной работы положительная, принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение

Диссертационная работа Певзнера Дмитрия Вольфовича на тему: «Сравнение эффективности и безопасности имплантации устройств, окклюзирующих ушко левого предсердия, и антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий и различным риском кровотечений и тромбоэмболических осложнений в реальной клинической практике», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20 «кардиология» является самостоятельной, полноценной, законченной научно-исследовательской работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы на основании выполненных автором исследований, а именно применение эндоваскулярной изоляции УЛП как метода профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, что является важной проблемой современного здравоохранения.

По своей актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне, практической значимости полученных результатов, выводов и практических рекомендаций диссертационная работа Певзнера Дмитрия Вольфовича полностью соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. N 842 "О порядке присуждения ученых степеней", с редакциями от 30 июля 2014 г. №723, от 21

апреля 2016г. №335, от 2 августа 2016 г. №748, от 29 мая 2017г. №650, от 28 августа 2017г. №1024, от 1 октября 2018 г. №1168, от 20 марта 2021 г. N 426, 11 сентября 2021 г. N 1539, от 26 сентября 2022 г. №1690, от 26 января 2023 г. №101, от 18 марта 2023 г. №415, от 26 октября 2023 г. №1786, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор, Певзнер Дмитрий Вольфович, заслуживает присвоения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20 «кардиология».

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, профессор
заведующий кафедрой госпитальной терапии имени П.Е. Лукомского
Федерального государственного автономного образовательного
учреждения высшего образования "Российский Национальный
Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова"
Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор
Гордеев Иван Геннадьевич _____

Подпись Гордеева И.Г. заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО
РНМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, к.м.н., доцент

Дёмина О.М. _____

«23» января 2024 г.

Печать учреждения

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1. Тел. +7 (495) 434 84 64; E-mail: rsmu@rsmu.ru, сайт: <https://rsmu.ru>.