

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук профессора Тыренко Вадима Витальевича о диссертации Хруслова Максима Владимировича на тему «Клинико-лабораторная модель мониторинга антикоагулянтной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями высокого риска тромбоэмболических осложнений», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.05 – кардиология, 14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика.

Актуальность выполненной работы. Исследование, выполненное Хрусловым Максимом Владимировичем, посвящено актуальной на настоящий период времени проблеме мониторинга антикоагулянтной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями высокого риска тромбоэмболических осложнений.

Как известно, применение антикоагулянтов является наиболее эффективной превентивной терапией развития тромбоэмболических осложнений. При выборе антикоагулянтного препарата перед практическим врачом всегда встает выбор между непрямым антикоагулянтом, как правило варфарином, и новыми оральными антикоагулянтами (дабигатран, ривароксабан и апиксабан). Хотя и показано, что новые оральные антикоагулянты имеют целый ряд преимуществ в отсутствии необходимости проведения подбора дозы и ее постоянного мониторинга, меньшем количестве побочных эффектов в виде развития больших и малых кровотечений, существует целый ряд ограничений в их использовании. К таким наиболее важным ограничениям относятся стоимость новых оральных антикоагулянтов и невозможность их приема при целом ряде заболеваний, например, протезирование клапанов сердца. При приеме же варфарина, необходим строгий контроль уровня международного нормализованного

отношения для возможности оперативной корректировки применяемой дозировки для исключения возможности развития как тромбозмболических осложнений, так и увеличения риска развития кровотечений. В настоящее время большинство пациентов с высоким риском тромбозмболических осложнений, не получают адекватной превентивной терапии, либо если получают ее, то отсутствует должный контроль за показателями свертывающей системы крови, что приводит к достаточно низкому времени нахождения международного нормализованного отношения в терапевтическом диапазоне.

По данным исследований, проведенных на отечественной популяции, в группе больных, получающих варфарин, ежемесячный контроль международного нормализованного отношения проводится менее чем в 20%, тогда как более чем в 75% случаев пациенты контролируют эффективность препарата либо 1 раз в 3 месяца и реже, либо вообще не контролируют. Из тех больных, кто достаточно регулярно исследует международное нормализованное отношение, только у 44% доля значений этого показателя находится в целевом диапазоне более 60% времени. Таким образом, в условиях реальной амбулаторной практики только 12,6% пациентов, получающих варфарин, достигают эффективной длительной гипокоагуляции.

В связи с этим, разработка и апробация клинико-лабораторной модели мониторинга антикоагулянтной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями высокого риска тромбозмболических осложнений является чрезвычайно актуальной и своевременной. С этих позиций, диссертационное исследование М.В. Хрустова, целью которого явилась разработка клинико-лабораторной модели централизованного мониторинга антикоагулянтной терапии и внедрение ее в лечебный процесс в субъекте Российской Федерации с целью повышения качества и безопасности продленной профилактики тромбозмболических осложнений у пациентов, принимающих антагонисты витамина К, является актуальным.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации не вызывает сомнений и подтверждается достаточным объемом клинического материала, использованием современных методов и адекватной программой исследования, проведением компетентного статистического анализа. Цели и задачи, намеченные в начале работы, автором успешно выполнены. Полученные результаты подробно отражены в тексте диссертации, представлены в виде иллюстраций, графиков и таблиц.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из содержания работы, четко сформулированы. Высокий методический уровень работы и квалифицированное использование методов статистической обработки данных не оставляют сомнений в достоверности результатов. Полученные в ходе исследования данные позволили разработать и успешно внедрить в практическое здравоохранение клинико-лабораторную модель мониторинга антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К, основанную на методах персонализированной медицины и инновационных технологиях и представляющую собой содружественную работу амбулаторно-поликлинических учреждений, единого лабораторного центра по определению международного нормализованного отношения, врачей-специалистов и специализированного программного комплекса. Разработанная модель позволяет удерживать среднее время нахождения международного нормализованного отношения в терапевтическом интервале не менее 70% времени и достоверно сократить частоту тромбоэмболических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Основные положения работы имеют несомненное научное и практическое значение.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций, их практическая значимость.

Автором проведена комплексная оценка эффективности и безопасности профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с сердечно-

сосудистыми заболеваниями, принимающих антагонисты витамина К, наблюдающихся в районных и городских лечебно-профилактических учреждениях.

Впервые разработан алгоритм ведения пациентов, принимающих антагонисты витамина К, основанный на внедрении в общую практику методов персонализированной медицины и инновационных технологий, представляющий собой содружественную работу амбулаторно-поликлинических учреждений, единого лабораторного центра по определению международного нормализованного отношения, врачей-специалистов и специализированного программного комплекса.

Автором впервые в условиях России внедрена в лечебный процесс система централизованного мониторинга международного нормализованного отношения, позволяющая обеспечить нахождение показателя международного нормализованного отношения в терапевтическом диапазоне в течение 70 % времени и более в условиях целого региона.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати. Основные результаты исследования опубликованы в 15 научных работах в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ. Получены два свидетельства о регистрации программ для ЭВМ «Warfarinmanager» и «Warfarinmanager 0.1.0» № 2014660961 и № 2015611071. Материалы диссертации включены в Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений от 2015 года.

Оценка содержания диссертации, завершенность в целом.

Диссертация построена согласно современным требованиям, а именно ГОСТ 7.0.11-2011 и изложена на 177 страницах текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных

исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы.

В обзоре литературы, изложенном в **первой главе**, проанализированы современные научные данные о тромбоемболических осложнениях в структуре заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, представлена роль антогонистов витамина К в профилактике тромбоемболических осложнений, рассмотрены способы повышения качества мониторинга пациентов, принимающих антогонисты витамина К. В процессе обзора литературы автор приходит к выводу о том, что повышению времени нахождения МНО у пациентов терапевтическом окне способствует использование специализированных компьютерных систем и развитие технологий телемедицины. В связи с этим, в дальнейшем автор рассматривает состояние телемедицинских технологий, перспективы их развития и имеющиеся программные продукты, которые можно использовать для мониторинга пациентов, принимающих антогонисты витамина К. Из проведенного анализа литературы, становится понятно, что в настоящее время необходимо разработать и внедрить принципиально новый алгоритм ведения пациентов, принимающих антогонисты витамина К, основанный на внедрении инновационных и информационных технологий с элементом персонализации и отвечающий Государственной программе развития здравоохранения.

Во **второй главе** представлены данные о методологии и методах исследования. Работа была проведена в 3 этапа. Первый этап представлял собой эпидемиологическое обсервационное исследование (одномоментный поперечный срез). Вторым этапом представлял собой разработку и внедрение системы централизованного мониторинга МНО на территории города Курска. Третьим этапом представлял собой проспективное когортное исследование, продолжающееся в течение 2-х лет и включивший в себя наблюдение 924 пациентов, получавших варфарин с целью профилактики тромбоемболических осложнений. Пациенты были

разделены на 3 нозологические группы в зависимости от причины назначения варфарина - неклапанная фибрилляция предсердий, наличие искусственных клапанов сердца и наличие в анамнезе эпизода перенесенной венозной тромбоземболии и 2 подгруппы в зависимости от места наблюдения. Первая подгруппа наблюдалась в условиях системы централизованного мониторинга МНО, вторая подгруппа – в амбулаторных условиях у врачей по месту жительства. Во второй главе также представлена достаточно подробная характеристика исследованных групп и подгрупп.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований и их обсуждение. Глава содержит результаты оценки качества мониторинга пациентов, принимающих антагонисты витамина К в условиях реальной клинической практики, уровня ориентирования врачей в вопросах, связанных с назначением антагонистов витамина К, проведен анализ качества организации лабораторной службы в первичных центрах при определении протромбинового времени и МНО и оценка среднего времени нахождения пациентов в терапевтическом диапазоне МНО. Проведенный анализ показал, что среднее время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне составляет всего лишь 34,4%, что свидетельствует об очень низком уровне профилактики тромбоэмболических осложнений.

В четвертой главе представлены результаты разработки и внедрения в лечебный процесс системы централизованного мониторинга пациентов, принимающих антагонисты витамина К. Приведен подробный алгоритм и этапность разработки данной системы. На 1 этапе произведена централизация определения анализа крови на МНО. На 2 этапе - созданы условия и разработан и обоснован алгоритм, при которых пациент сможет узнать результат анализа и рекомендации врача по коррекции дозировки антагонистов витамина К в день сдачи анализа крови на МНО. На 3 этапе разработан программный комплекс, позволяющий под наблюдением врача-специалиста в режиме реального времени отслеживать и интерпретировать значение МНО с сохранением всех известных результатов,

дат исследования, дозы принимаемого препарата на сервере в электронной истории болезни, графическим построением зависимости «доза-препарат» для каждого пациента. На 4 этапе созданы условия, при которых составляющие разработанного алгоритма будут функционировать как единое целое. Также в 4 главе приведено описание разработанного автором программного комплекса «Warfarinmanager» и «Warfarinmanager 0.1.0» и представлена оценка клинической эффективности у различных групп пациентов. Также приводится оценка изменения качества жизни у пациентов с искусственными клапанами сердца в зависимости от вида организации мониторинга МНО и показано, что сложившийся алгоритм ведения пациентов, принимающих антагонисты витамина К, в условиях местных ЛПУ не позволяет сохранить, а тем более повысить качество жизни пациентов на должном уровне, в то время как в условиях системы мониторинга отмечалась стойкая, статистически значимая тенденция к улучшению качества жизни пациентов после оперативной коррекции клапанной патологии сердца. В процессе оценки изменений приверженности пациентов к лечению непрямыми антикоагулянтами в условиях системы централизованного мониторинга показано, что разработанная автором система мониторинга МНО обеспечивает существенный прирост комплаентности пациентов, обеспечивающий возможность удержания времени терапевтического диапазона МНО на должном уровне.

Также автором показано, что данная система соответствует мировым показателям и обеспечивает эффективное снижение тромбоземболических и геморрагических осложнений, что подтверждается показателями среднего времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне, частотой тромбоземболических осложнений, летальности у пациентов в системе мониторинга, помогает своевременно решать проблемы, связанные с приемом варфарина и данная система стала эффективным, социально-адаптированным инструментом профилактики тромбоземболических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. А в ходе

проведенной автором оценки экономической эффективности разработанной системы показано, что она позволяет в 8,8 раза эффективнее предупреждать летальные исходы у пациентов, принимающих антогонисты витамина К, в сравнении с мониторингом их в амбулаторно-поликлинических учреждениях, обеспечивая при этом экономическую выгоду в 98 000 000 рублей в год на каждую 1000 пациентов.

В заключении детально проанализированы и систематизированы полученные результаты, проведен глубокий анализ по обобщению данных собственного исследования, в ходе которого обосновываются основные положения работы.

Завершает изложение материалов диссертации 7 выводов, 3 практические рекомендации и список литературы. Выводы соответствуют содержанию и подтверждаются данными исследования, а их достоверность не вызывает сомнений.

Библиография состоит из 169 отечественных и 102 зарубежных источников, включая самые современные публикации.

Работа изложена последовательно и информационно емко. Представленные таблицы, иллюстрации информативны и доказательны, исчерпывающе иллюстрируют обсуждаемые клинические данные, снабжены подписями, лаконично характеризующими изображенный материал.

Диссертация изложена хорошим литературным языком, легко читается. Орфографические ошибки, стилистические неточности, погрешности в оформлении текста встречаются редко.

Содержание автореферата. Автореферат диссертации дает полное представление о проделанной работе, содержит в кратком виде всю необходимую информацию, характеризующую полученные в процессе исследования результаты, основные положения и выводы.

Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату нет.

Диссертанту предлагается ответить на следующие вопросы:

1. Как Вы считаете, что будет наиболее экономически оправдано применять с учетом риска развития кровотечений и тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий: разработанную Вами модель по мониторингу МНО на фоне приема варфарина или назначение пациентам новых оральных антикоагулянтов?

2. Какое количество единых лабораторных центров из расчета на количество прикрепленного контингента необходимо на Ваш взгляд вводить при условии внедрения разработанной Вами системы мониторинга на всей территории Российской Федерации?

Заключение.

Диссертационная работа Хруслова Максима Владимировича на тему «Клинико-лабораторная модель мониторинга антикоагулянтной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями высокого риска тромбоэмболических осложнений», выполненная под руководством научных консультантов доктора медицинских наук профессора Вавилова Т.В. и доктора медицинских наук профессора Карпенко М.А., представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.05 –кардиология и 14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика является законченной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научно-практической задачи имеющей существенное значение для кардиологии и клинической лабораторной диагностики – усовершенствование мониторинга антикоагулянтной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями высокого риска тромбоэмболических осложнений.

По своей актуальности, новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов и выводов, представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учебных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842, предъявляемым в диссертациям на

соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.05 – кардиология, 14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика.

27.04.2020

Начальник кафедры факультетской терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

доктор медицинских наук профессор



Тыренко Вадим Витальевич

Тел. 8-921-996-23-14, E-mail: vadim_tyrenko@mail.ru

Контактные данные:

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Юридический адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, дом №6.

Телефон 8 (812) 542-20-91, E-mail: www.vmeda.org

Подпись и контактные данные профессора В.В. Тыренко удостоверяю.



Начальник отдела кадров
Военно-медицинской
Академии
полковник М/С
Д. Гусев