

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Жанбаевой Анары Кенешовны, кандидата медицинских наук, доцента - эксперта диссертационного совета Д 14.23.679 при Кыргызской государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева, Кыргызском государственном медицинском институте переподготовки и повышения квалификации имени С.Б. Даниярова и Ошском государственном университете, по диссертации **Киндербаевой Назгуль Кажибековны** на тему: «**Оптимизация терапии пероральными антикоагулянтами у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий в Кыргызской Республике**», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: **14.01.30** – геронтология и гериатрия и **14.03.06** - фармакология, клиническая фармакология.

Рассмотрев представленную соискателем Киндербаевой Назгуль Кажибековны диссертацию, пришла к следующему заключению:

1. Соответствие работы специальности, по которой дано право диссертационному совету принимать диссертации к защите.

Рецензируемая диссертация соответствует профилю диссертационного совета. В работе проведен анализ частоты и качества назначения прямых и непрямых оральных антикоагулянтов пациентам пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии. У этих пациентов выявлена распространенность гериатрических синдромов и их влияние на приверженность лечению. Кроме того, дана сравнительная оценка эффективности и безопасности варфарина и ксарелто (ривароксабан), а также изучены эффективность и безопасность ксарелто в стандартных, уменьшенных и низких дозах препарата, подкрепленная данными исследования коагуляционных параметров, что в полной мере отвечает паспорту специальности **14.01.30** – геронтология и гериатрия и **14.03.06** – фармакология, клиническая фармакология

Цель исследования состояла в оптимизации антикоагулянтной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии на основе оценки, влияющих на эффективность пероральных антикоагулянтов.

Заданная цель исследования достигнута решением следующих задач:

1. Оценить качество антикоагулянтной терапии среди пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, получавших прямые и непрямые пероральные антикоагулянты.

2. Проанализировать частоту назначения прямых и непрямых пероральных антикоагулянтов, а также модифицируемые факторы риска, связанные с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии у пациентов пожилого и старческого возраста.

3. Выяснить клинический профиль в зависимости от типа и дозы перорального антикоагулянта, а также распространенность основных гериатрических синдромов у пациентов пожилого и старческого возраста с

фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии и их связь с приемом антикоагулянтов.

4. Изучить эффективность и безопасность стандартной (20 мг в сутки), уменьшенной (15 мг в сутки) и низкой дозы (10 мг в сутки) ксарелто у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии.

5. Оценить состояние системы гемостаза и сравнительный анализ коагуляционных параметров у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в зависимости от типа, времени приема и дозы антикоагулянта.

Диссертационная работа выполнена на кафедре госпитальной терапии с курсом гематологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева.

Возможности достижения цели согласно поставленным задачам (этапы, средства и методы достижения и т.д.).

Настоящее исследование состояло из ретроспективного и проспективного этапа. На ретроспективном этапе работы сформирована база данных 370 пациентов в возрасте от 60 до 89 лет, находившихся на диспансерном учете при центрах семейной медицины Кыргызской Республики с установленным клиническим диагнозом фибрилляции предсердий неклапанной этиологии. Второй этап работы включал в себя проспективное наблюдение, куда вошли 301 пациент с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии.

Критериями включения в исследование явились: возраст пациента старше 60 лет, фибрилляция предсердий в анамнезе и подписанное информированное добровольное согласие пациента на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования были: возраст моложе 60 лет, беременность или лактация, терминальная хроническая почечная недостаточность и активные онкологические заболевания.

Объект исследования: пациенты пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, принимавшие антикоагулянтную терапию, они полностью соответствует цели и задачам диссертации.

Соответствие методов исследования задачам диссертации (использование современной аппаратуры, адекватной статистической обработки) – по каждой задаче:

Для решения первой задачи проведен ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных медицинских карт пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, где изучены частота и качество назначения антикоагулянтной терапии.

После получения конкретной картины по назначению и приему антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий, состоящих на учете при центрах семейной медицины Кыргызской Республики, соискателем проделана огромная работа по выполнению проспективной части диссертационной работы, чему посвящены остальные три задачи исследования. Решение третьей задачи связано с проведением комплексной гериатрической

оценки для выявления у пациентов исследования основных гериатрических синдромов и их влияние на приверженность лечению.

Решение четвертой задачи связано проведением сравнительной оценки антикоагулянтного действия нового орального прямого перорального антикоагулянта – ксарелто, с непрямым антикоагулянтом – антагонистом витамина К, варфарином. Кроме того, соискателем при назначении ксарелто использованы кроме стандартной дозы препарата разные дозы, включая уменьшенную и низкую дозировку препарата.

Для решения пятой задачи использованы современные лабораторные исследования коагуляционных параметров гемостаза, включая исследование во временном отрезке приема антикоагулянтов.

Использованные методы исследования полностью соответствуют задачам диссертационного исследования, современны и достаточно информативны.

Статистический анализ выполнен с использованием стандартного набора статистических методик. Для анализа полученных результатов использовались методы описательной и сравнительной статистики, рассчитывались количественные и качественные переменные. Статистическая обработка проведена на персональном компьютере с использованием пакета программы SPSS.

Актуальность темы диссертации.

Пациенты с мерцательной аритмией подвержены повышенному риску инсульта, и антикоагулянтная терапия варфарином дает много преимуществ. Было показано, что варфарин снижает риск инсульта на две трети у пациентов с мерцательной аритмией. Многочисленные крупномасштабные исследования, такие как исследование профилактики инсульта при мерцательной аритмии (SPAF), Бостонское исследование антикоагулянтов при мерцательной аритмии (BAATAF) и исследование профилактики инсульта при неревматической фибрилляции предсердий (SPINAF), продемонстрировали преимущество в снижении частоты инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянты. При неклапанной фибрилляции предсердий целевое значение МНО составляет 2,0–3,0. Уровни МНО ниже 2,0 не снижают адекватно риск инсульта у пациента, в то время как значения МНО выше 3,0 связаны с повышенным риском кровотечения. Поэтому важно как можно дольше удерживать пациентов в пределах терапевтического диапазона, чтобы максимизировать соотношение риска и пользы.

Степень и полнота критического анализа научных литературных данных в обосновании необходимости решения каждой из поставленных задач в диссертации: в обзоре литературы представлен обширный материал по обработке научной литературы за последние 20 лет. Диссертация изложена на 128 страницах, иллюстрирована 24 таблицами, 11 рисунками и 2 приложениями. Библиографический указатель включает 216 источников, в том числе 166 иностранных.

3. Научные результаты диссертационного исследования

Результат 1. Исследование подтвердило, что антикоагулянтный контроль у пациентов пожилого и старческого возраста в рутинной клинической практике является неоптимальным. Выявление и устранение модифицируемых факторов риска важно для предотвращения осложнений и улучшения результатов антикоагулянтной терапии.

Результат 2. Впервые у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии изучена распространенность гериатрических синдромов, ее взаимосвязь и влияние на прием антикоагулянтов.

Результат 3. Впервые обосновано назначение стандартных и уменьшенных доз (20 мг, 15 мг в сутки) ксарелто у пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, а в случае пациентов крайне старческого возраста (≥ 80 лет) с учетом фоновых характеристик и сопутствующих заболеваний - низкие дозы ксарелто (10 мг в сутки), эффективность и безопасность которой не уступала назначению стандартной дозы препарата.

Результат 4. Впервые на основе современных методик исследования коагуляционных параметров гемостаза у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в зависимости от времени приема ксарелто, рекомендовано суточную дозу препарата принимать в два приема: утром и вечером.

3.1. Имеется ли научная новизна полученных результатов в рамках современной науки, в чем она заключается: Научная новизна результатов, полученных в рамках современной науки, заключается в разработке автором системы мероприятий по повышению качества антикоагулянтной терапии, позволяющей снизить количество тромбоэмболических осложнений у таких пациентов. Степень научной новизны можно оценить, как значительную.

3.2. Обоснование достоверности научных результатов (способы сбора материала и аргументация научных выводов): все пациенты в исследование были отобраны по «критериям включения и исключения», что соответствует принципам доказательной медицины и требованиям комитета по биоэтике. Используются современные и информативные методы диагностики и современные методы статистической обработки, что также свидетельствует о состоятельности полученных результатов

3.3. Теоретическое значение работы (новая теория или обогащение существующей научной теории, или концепции): теоретическое значение работы заключается в том, что полученные в диссертации результаты, дают возможность научно обоснованно и значительно повысить эффективность антикоагулянтной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии.

3.4. Соответствие квалификационному признаку: работа соответствует квалификационному признаку.

4. Практическая значимость полученных результатов

1. Результаты проведенного исследования дают представление о частоте назначения антикоагулянтов у пациентов пожилого и старческого возраста с

фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии для профилактики тромбоэмболических осложнений в реальной клинической практике.

2. В рамках исследования показана эффективность ксарелто у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии с учетом клинических характеристик пациентов и возраста для проведения безопасной и эффективной профилактики тромбоэмболических осложнений, включая низкие дозы ксарелто и в два приема: утром и вечером.

3. Полученные теоретические и практические результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры госпитальной терапии с курсом гематологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева (акт внедрения от 15.06.2022 г.) и в лечебную практику Клинической многопрофильной больницы г. Бишкек (акт внедрения от 17.04.2023 г.).

5. Соответствие автореферата содержанию диссертации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий. Статей, входящих в систему индексирования научного цитирования РИНЦ – 7, и в международную базу цитирования Scopus - 5 статей. Автореферат и опубликованные работы отражают основные положения диссертации.

6. Замечания по диссертации

Принципиальных замечаний нет. Являясь экспертом данной работы, мною были сделаны замечания по оформлению и содержанию работы в устной и письменной форме, которые автором учтены и исправлены. Тем не менее, в плане научной дискуссии, прошу ответить на один вопрос:

1. При назначении лекарственного препарата ксарелто пациентам пожилого и старческого возраста Вы суточную дозу препарата делили на два приема, это утром и вечером, а Вами не отработывался вариант назначения ксарелто один раз, но в вечернее время, то есть на ночь?

7. Предложения

Назначить:

- **в качестве ведущей организации** - федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», медицинский институт, где в структуре имеются кафедра семейной медицины и кафедра фармакологии и клинической фармакологии, где работают доктора медицинских наук по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия и 14.03.06 – фармакология и клиническая фармакология.

В качестве первого официального оппонента:

- **доктора медицинских наук, профессора Прощаева Кирилл Ивановича** (специальность по автореферату 14.01.30 – геронтология и гериатрия), который имеет публикации, близкие к проблеме исследования:

1. Прощаев, К. И. Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии / О.Н. Ткачёва, Н.М. Воробьева, Ю.В. Котовская и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2021. - Т. 20 (3). - С. 135-184.

2. Прощаев, К. И. Анализ догоспитальной медикаментозной терапии у гериатрических пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / И. В. Подобед, Е. С. Бутикова, А. С. Рукавишников и др. // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. - 2021. - № 3. - С. 150-168

3. Прощаев, К. И. Предикторы летальности у пациентов старших возрастных групп с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности в отделение реанимации и интенсивной терапии / И. В. Подобед, Е. А. Воронина, А. Н. Ильницкий и др. // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. - 2021. - № 4. - С. 286-302.

В качестве второго официального оппонента:

- **доктора медицинских наук, профессора Самородова Александр Владимировича** - заведующего кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии ГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России (специальность по автореферату 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология), который имеет публикации, близкие к проблеме исследования:

1. Самородов, А. В. Возможности организации фармацевтической помощи при первичной профилактике ишемического инсульта при нарушениях ритма сердца / Р. Ю. Хасанова, Г. Я. Ибрагимова, А. В. Самородов и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2023. - №4. – С. 109-115.

2. Самородов А.В., Золотухин К.Н., Заболотский Д.В., Александрович Ю.С., Баширова Л.И. Особенности тромбоэластографического профиля пациентов с COVID-19 в условиях ОРИТ / А. В. Самородов, К. Н. Золотухин, Д. В. Заболотский и др. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020 – Т. 17, № 6. – С. 39-44.

3. Спасов, А. А. Кучерявенко А.Ф. Халиуллин Ф.А. Антитромботическая активность нового антиагрегантного соединения ангипур / А.А. Спасов, А. Ф. Кучерявенко, Ф. А. Халиуллин // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2022. — №2. 41-46.

8. Рекомендации

Работа полностью соответствует шифру специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология. Рекомендую диссертационную работу рассмотреть на диссертационном совете Д **14.23.679**, с организацией разовой защиты и включением специалистов клинических фармакологов.

9. Заключение

Диссертационная работа Киндербаевой Назгуль Кажибековны на тему: «Оптимизация терапии пероральными антикоагулянтами у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий в Кыргызской Республике», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.30 – геронтология и гериатрия; 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, является индивидуальным научно-квалификационным трудом, по своей актуальности, научной новизне, методическому уровню, объему проведенного исследования, теоретической и научно-практической значимости

полученных результатов, обоснованности выводов соответствуют требованиям Национальной аттестационной комиссии при Президенте Кыргызской Республики, предъявляемым к кандидатским диссертациям, содержащим решение актуальной научной проблемы по улучшению эффективности антикоагулянтной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в Кыргызской Республике и вполне соответствует двум шифрам специальностей **14.01.30 – геронтология и гериатрия** и **14.03.06 – фармакология и клиническая фармакология**

10. Эксперт диссертационного совета, рассмотрев представленные документы, рекомендует диссертационному совету Д 14.23.679 при Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева, Кыргызском государственном медицинском институте им. С. Б. Даниярова и Ошском государственном университете принять к защите диссертацию Киндербаевой Назгуль Кажибековны на тему: «Оптимизация терапии пероральными антикоагулянтами у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий в Кыргызской Республике», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.30 – геронтология и гериатрия; 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

**Директор центра последипломного и непрерывного
медицинского образования,
доцент кафедры базисной и клинической фармакологии
медицинского факультета ОшГУ,
кандидат медицинских наук, доцент**



Жанбаева А.К.

Подпись эксперта диссертационного совета заверяю:

**Ученый секретарь
диссертационного совета Д 14.23.679
к.м.н.**



Арстанбекова М.А.

Дата: 11.06.2024

