

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ильницкого Андрей Николаевича, доктора медицинских наук, профессора - **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 Кажобековны** 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 Кажобековны диссертацию, пришел к следующему заключению:

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

Представленная кандидатская диссертация соответствует профилю диссертационного совета **14.01.30** – геронтология и гериатрия и **14.03.06** – фармакология и клиническая фармакология.

Объект исследования – это пациенты пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, у которых изучались проблемные вопросы назначения и приема антикоагулянтной терапии на амбулаторном и стационарном этапе лечения, а также выявление взаимосвязи основных гериатрических синдромов с приемом антикоагулянтов, что соответствует шифру **14.01.30** – геронтология и гериатрия. Кроме того, в диссертации содержатся материалы, соответствующие шифру специальности **14.03.06** – фармакология, клиническая фармакология, так как изучена в сравнительном аспекте особенности антикоагулянтного действия лекарственного средства - ксарелто и коагуляционный контроль его эффективности.

Целью диссертации является оптимизация антикоагулянтной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии на основе оценки, влияющих на эффективность пероральных антикоагулянтов.

Цель достигнута решением в диссертации 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.

Возможности достижения цели согласно поставленным задачам (этапы, средства и методы достижения и т.д.). Исследование проводилось поэтапно, включающее ретроспективную часть и проспективное наблюдение. В ретроспективной части работы сформирована база данных 370 пациентов в возрасте 60-89 лет (средний возраст $77,9 \pm 7,3$ лет), из них 212 мужчины и 158 женщин состоящие на учете при Центрах семейной медицины Кыргызской Республики с марта 2020 по март 2023 годы. В проспективное наблюдение вошли 301 пациент в возрасте ≥ 65 лет (средний возраст $83,6 \pm 8,7$ лет), из них 140 мужчин и 161 женщин, которые наблюдались мультидисциплинарной командой специалистов. Критериями включения в исследование явилось: возраст пациента старше 60 лет, фибрилляция предсердий в анамнезе и подписанное информированное добровольное согласие пациента на участие в исследовании. Пациенты, которые не подходили критериям включения, были исключены. Методы исследования современные и достаточно информативны.

Статистическая обработка результатов. При обработке материалов исследования вычислялись показатели относительной величины, динамического ряда. Достоверность различий между группами определяли с помощью параметрического критерия Стьюдента, ошибки репрезентативности, критерия достоверности безошибочного прогноза. Примененная статистическая обработка материала подчеркивает возможность получения достоверных данных и достижения цели диссертационной работы.

Соответствие объекта исследования диссертации цели и задачи диссертации. Объект исследования – пациенты пожилого и старческого возраста с установленной фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, полностью соответствует целям и задачам диссертации.

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

Для решения первой и второй задач было проведено ретроспективное исследование, где был проведен сбор амбулаторных медицинских карт исследования в Центрах семейной медицины Кыргызской Республики за период с 2018 по 2020 годы, и выявлены 370 пациентов пожилого и старческого возраста

с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, которые имели показания и получали антикоагулянтную терапию.

Для решения третьей, четвертой и пятой задач проведено проспективное наблюдение за 301 пациентом пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии. У всех пациентов изучен клинический профиль в зависимости от приема варфарина или ксарелто, а также от приверженности лечению. Всем пациентам проведена комплексная гериатрическая оценка с использованием современных опросников и шкал в геронтологии и гериатрии для выявления основных гериатрических синдромов и их связь с приемом антикоагулянтов (третья задача).

При решении четвертой задачи были сформированы контрольная и основные клинические группы пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, им назначались разные дозы ксарелто (стандартная – 20 мг в сутки, уменьшенная – 15 мг в сутки и низкая – 10 мг в сутки).

Решение пятой задачи связано с проведением оценки системы гемостаза и анализа коагуляционных показателей в сравнительном аспекте между варфарином и ксарелтой, а также между разными часовыми приемами и дозами ксарелто. При этом использованные методики исследования системы гемостаза современны и информативны.

Методы исследования полностью соответствуют задачам диссертационного исследования. При статистической обработке материала использован стандартный набор статистических методик, и проведена с использованием пакета программы SPSS.

Актуальность темы диссертации.

Старение считается основным фактором сердечно-сосудистого риска. Болезни сердца являются наиболее частой причиной смерти пожилых людей. Из-за увеличения продолжительности жизни и снижения рождаемости в промышленно развитых странах значительно увеличилось гериатрическое население. Ожидается, что к 2020 году доля населения в возрасте 80 лет и старше вырастет с 3,7% до 7,5%. Антикоагулянтная терапия является одним из основных методов лечения пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Преимущества этой терапии для указанной группы населения хорошо известны, однако это наиболее уязвимая группа для побочных эффектов. Это может быть дополнительно усугублено наличием заболеваний с высоким риском тромбоза, таких как мерцательная аритмия.

Несколько факторов, присущих пожилому населению, усложняют антикоагулянтную терапию. Среди этих факторов выделяются: возрастные изменения гомеостаза, характеризующиеся повышением активности тромбоцитов застой крови и дегенерация сосудистой стенки с эндотелиальной дисфункцией. Фармакокинетические и фармакодинамические аспекты, связанные с абсорбцией, распределением, метаболизмом и клиренсом антитромботических препаратов, необходимо учитывать при начале антикоагулянтной терапии. Полипрагмазия, обычное явление в гериатрической популяции, создает повышенный риск неблагоприятных лекарственных взаимодействий.

В настоящее время нет единого мнения об определении пожилых людей; поэтому обобщать результаты разных исследований проблематично. Пожилые люди часто исключаются из клинических испытаний сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому современные методы лечения разрабатываются на основе более молодых групп населения. Это одна из причин недостаточного использования антикоагулянтной терапии у пациентов пожилого возраста.

Степень и полнота критического анализа научных литературных данных в обосновании необходимости решения каждой из поставленных задач в диссертации: обзор литературы содержит обширный материал по обработке научной литературы за последние годы, включая современные международные рекомендации и состоит из 216 источников, в том числе 50 отечественный и 166 иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 24 таблицами и 18 рисунками.

3. Научные результаты

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.

Результаты исследования показали возможности для улучшения антикоагулянтного контроля при возраст-ассоциированной патологии - фибрилляции предсердий неклапанной этиологии путем выявления полиморбидного фона, проведением комплексной гериатрической оценки и индивидуальным планом введения пациента. Впервые у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии изучена распространенность гериатрических синдромов, и связь с приемом антикоагулянтов.

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.

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, суточную дозу препарата рекомендовано 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 полученных результатов в рамках современной науки заключается в разработке автором системы мероприятий по улучшению антикоагулянтной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной

этиологии, что, несомненно, позволит уменьшить число тромбэмболических осложнений у этих пациентов. В целом, научная новизна есть, она значительная.

3.2. Обоснование достоверности научных результатов (способы сбора материала и аргументация научных выводов): все отобранные пациенты исследования соответствуют «критериям включения и исключения», что согласуется с принципами доказательной медицины и требованиями комитета по биоэтике. Используются современные и информативные методы диагностики и современные методы статистической обработки, что также указывает на состоятельность полученных результатов.

3.3. Теоретическое значение работы (новая теория или обогащение существующей научной теории, или концепции): индивидуальный подход введения пациентов, дает 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: соответствует.

4. Практическая значимость полученных результатов

Научные результаты, полученные в диссертационной работе Киндербаевой Н.К., были реализованы в полной мере: имеется акт внедрения в практическую деятельность клинической многопрофильной больницы №2 города Бишкек, и акт внедрения в КГМА им. И.К. Ахунбаева, то есть результаты используются на лекциях и практических занятиях студентов и клинических ординаторов КГМА имени И.К. Ахунбаева.

5. Соответствие автореферата содержанию диссертации

По результатам диссертации опубликовано 8 научных работ, из них статей, входящих в систему индексирования научного цитирования РИНЦ – 7, в международную базу цитирования Scopus - 5 статей. Автореферат и опубликованные работы отражают основные положения диссертации. Содержание автореферата в полной мере соответствует диссертации.

6. Замечания по диссертации

Принципиальных замечаний нет, есть предложения и дополнения по сути работы следующего характера:

- необходимо выделить отдельной строкой полиморбидный фон и полипрагмазию, на котором развивается фибрилляция предсердий, и, соответственно этому изменения гериатрического статуса;

- в научной новизне и практической значимости стоит подчеркнуть, что в диссертации рассматриваются проблемы антикоагулянтной терапии в контексте гериатрического подхода, это важно для комплексного индивидуального планирования длительного ухода и привлечения гериатрических пациентов к участию в клинических исследованиях (чего сейчас крайне недостаточно);

- если это возможно, с учетом шифра специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия на первом месте, предлагается изменить название темы диссертации на: «Гериатрический подход в назначении пероральных антикоагулянтов при фибрилляции предсердий».

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. Воробьёва, 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.

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. 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 НАК при Президенте КР, предъявляемым к кандидатским диссертациям, содержащим решение актуальной научной проблемы по улучшению эффективности антикоагулянтной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий 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.

Эксперт,

доктор медицинских наук, профессор

А.Н. Ильницкий

Подпись эксперта диссертационного совета заверяю:

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 14.23.679

К.М.Н.



Арстанбекова М.А.

Дата: 10.06.2024

Подпись *Арстанбековой М.А.* заверяю
зав. общим отделом
АХУНБАЕВ АТЫНДАГЫ КЫРГЫЗ ТИЛМЕКЕТТИК МЕДИЦИНА АКАДЕМИЯСЫ
КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. И. К. АХУНБАЕВА