

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента**

**доктора медицинских наук, доцента Космачевой Елены Дмитриевны на диссертационную работу Куликовских Ярослава Владимировича на тему: «Влияние выбора тромболитического препарата на ближайшие и отдаленные результаты фармако-инвазивного лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05-кардиология (медицинские науки)**

### **АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ**

Острый инфаркт миокарда составляет одну из самых актуальных и комплексных проблем современной медицины, имеющей огромную социально-экономическую значимость. Золотым стандартом лечения острого инфаркта миокарда с подъемом ST (ОИМпST) является первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), но при условии, что проводится в пределах 90 минут от момента первой электрокардиограммы. При невозможности выполнения первичного ЧКВ в указанный целевой временной интервал, что зачастую наблюдается в реальной клинической практике, показано максимально скорое начало реперфузионной терапии посредством тромболиза с последующей обязательной транспортировкой пациента в стационар с возможностью ЧКВ. Данная стратегия реперфузионной терапии ОИМпST является крайне актуальной и получила название фармако-инвазивной.

В текущих отечественных и зарубежных рекомендациях для лечения ОИМпST обозначен целый ряд тромболитических препаратов. Кроме того, для лечения ОИМпST зарегистрирован отечественный тромболитический препарат фортеплазе, который входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения и в настоящее время активно используется в клинической практике. Однако, до сих пор в литературе присутствует дефицит сведений по сравнительной

оценке использования различных тромболитических препаратов в рамках фармако-инвазивного подхода.

В условиях меняющейся макроэкономической ситуации в мире большую актуальность приобретает поиск не только эффективных, но и экономически целесообразных методов лечения. Необходимо отметить, что отсутствуют исследования, изучающие фармако-экономику комбинированного применения тромболитика и ЧКВ в рамках современной фармако-инвазивной стратегии реперфузии, поэтому особый интерес представляет клинико-экономический анализ данной стратегии реперфузии.

Таким образом, вышеизложенное определяет важность и актуальность для практического здравоохранения выполненной диссертационной работы.

#### СТЕПЕНЬ ОБОСНОВАННОСТИ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ, РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

Все полученные результаты, научные положения и выводы обоснованы, что обусловлено грамотно спланированным дизайном исследования, достаточным количеством представленного материала (обследовано 240 пациентов). В работе использовались актуальные инвазивные методики оценки коронарного кровотока и перфузии миокарда, высокоинформативные лабораторные методы исследования, в частности, оценка маркера сердечной недостаточности NT-proBNP, а также такие инструментальные методы исследования, как эхокардиография, суточное мониторирование электрокардиограммы, коронарография. Цель исследования сформулирована четко, задачи соответствуют поставленной цели. Выводы и научные положения, выносимые на защиту, аргументированы и основаны на глубоком анализе полученных результатов, имеют научную и практическую значимость. Анализ полученных данных проводился с применением современных методов статистической обработки.

## ДОСТОВЕРНОСТЬ И НОВИЗНА НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ

Научная новизна диссертационной работы Я.В. Куликовских не вызывает сомнений, поскольку впервые проведена сравнительная оценка влияния четырех тромболитических препаратов, применяемых в рамках фармакоинвазивной стратегии реперфузии, в том числе с учетом их фибрин-специфичности, на эффективность реперфузии, структурно-функциональные параметры сердца, проявления хронической сердечной недостаточности (ХСН) и уровень маркера сердечной недостаточности NT-proBNP, а также на клинические исходы. Автором установлено, что фармакоинвазивная интервенция с применением фибрин-специфичных препаратов алтеплазы, тенектеплазы, фортеплазе по сравнению с фибрин-неспецифичной стрептокиназой характеризовалась большей частотой эффективной реперфузии, но одинаковой частотой больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий за период наблюдения.

В работе выявлено, что применение фибрин-специфичных препаратов характеризовалось более благоприятным структурно-функциональным ремоделированием левого желудочка, более низким уровнем NT-proBNP, более высокой толерантностью к физической нагрузке и меньшей тяжестью клинических симптомов ХСН, а также меньшей частотой нарушений ритма и более благоприятными показателями его вариабельности.

Исследование показало, что между исследуемыми фибрин-специфичными тромболитическими препаратами отсутствуют значимые различия по влиянию на частоту осложнений как на стационарном этапе лечения, так и в течение первого года после реперфузии. В то же время при проведении клинико-экономического анализа автором установлено, что фармакоинвазивная стратегия реперфузии с применением тромболитического препарата фортеплазе являлась наиболее фармакоэкономически целесообразной среди исследуемых фибрин-специфичных тромболитических препаратов.

## ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационное исследование Куликовских Я.В. отличается тем, что в работе наряду с важными в теоретическом плане научными выводами разработаны необходимые для практического здравоохранения рекомендации. Автором обоснована эффективность применения фибрин-специфичных тромболитических препаратов при фармако-инвазивной стратегии реперфузии при ОИМпСТ. Показано, что у больных ОИМпСТ, подвергшихся фармако-инвазивной реперфузии, применение фибрин-специфичных тромболитических препаратов по сравнению с фибрин-неспецифичной стрептокиназой характеризовалось большей частотой эффективной реперфузии, более благоприятным структурно-функциональным ремоделированием левого желудочка, более высокой толерантностью к физической нагрузке и более низким уровнем NT-proBNP, меньшей тяжестью клинических симптомов ХСН, а также меньшей частотой нарушений ритма сердца и более благоприятными показателями его вариабельности в ближайшем (госпитальном) и отдаленном периодах. В диссертационной работе проведен клинико-экономический анализ и обоснована фармакоэкономическая целесообразность применения фибрин-специфичного препарата фортеплазе среди исследуемых фибрин-специфичных тромболитиков в рамках фармако-инвазивной стратегии реперфузии при ОИМпСТ.

Проведенное исследование имеет большое значение для оптимизации фармако-инвазивного реперфузионного лечения ОИМпСТ, а полученные данные могут широко использоваться в клинической практике кардиологов и терапевтов. Вышеизложенные результаты уже внедрены в работу Областного сосудистого центра ГБУ РО «РОКБ», отделения анестезиологии и реанимации МБУЗ «Городская больница №7 города Ростова-на-Дону». Результаты диссертационной работы Куликовских Я.В. могут быть использованы в учебном процессе на кафедрах кардиологии медицинских ВУЗов при подготовке специалистов на вузовском и последипломном этапах обучения.

## ПОЛНОТА ОПУБЛИКОВАНИЯ МАТЕРИАЛОВ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы диссертационной работы представлены на российских и международных конференциях. По теме научной работы подготовлено и опубликовано 17 печатных работ, 6 - в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования материалов диссертационных исследований.

## ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ РАБОТЫ

Диссертационная работа представлена на 187 страницах машинописного текста, состоит из оглавления, введения, обзора литературы, материала и методов исследования, четырех глав результатов диссертации, заключения, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 29 русскоязычных и 105 зарубежных источников. Работа написана литературным языком в научном стиле, результаты представлены последовательно и иллюстрированы 30 рисунками и 42 таблицами.

Во введении обоснована значимость диссертационной работы, четко определена цель и обозначены задачи исследования. Изложены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, сформулированы положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен обзор литературы. Глава содержит анализ имеющихся в литературе данных, посвященных аспектам реперфузионной терапии острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Подробный аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы убеждает, что диссертант хорошо ориентирован в изучаемой проблеме. Материалы обзора литературы логически аргументируют значимость выполненного диссертантом исследования.

Во второй главе изложены материал и методы исследования с подробным описанием клинико-лабораторных и инструментальных методов обследо-

дования. Автором дана характеристика исследуемых групп, формирование которых соответствует современным требованиям доказательной медицины, обозначены критерии включения и критерии исключения из исследования. Статистический анализ выполнен грамотно, с применением современных методов.

В третьей главе автором представлены демографическая и клиническая характеристики пациентов, проведена оценка эффективности тромболитической терапии у пациентов исследуемых групп, проанализированы данные эхокардиографии, коронарографии и лабораторные показатели в группах сравнения. Результаты анализа свидетельствуют о большей эффективности тромболитической терапии при использовании фибрин-специфичных тромболитиков, что сопровождалось значимо меньшим уровнем NT-proBNP в группе фибрин-специфичных препаратов.

В четвертой главе приведены ближайшие результаты фармакоинвазивной стратегии реперфузии при ОИМпСТ в зависимости от выбора тромболитического препарата, представлена характеристика ЧКВ. Установлено, что применение фибрин-специфичных препаратов по сравнению с фибрин-неспецифичной стрептокиназой характеризовалось значимо большей частотой перфузии миокарда TMPG-3 при завершении стентирования, большей частотой полной реперфузии, а также более низким уровнем NT-proBNP в крови. У пациентов из группы фибрин-специфичных тромболитиков при эхокардиографии регистрировались значимо меньшие показатели КСР и иКСР, при суточном мониторинге электрокардиограммы - отчетливая тенденция к меньшей частоте желудочковой экстрасистолии с меньшим их количеством, а при тесте с шестиминутной ходьбой (ТШХ) - значимо большая пройденная дистанция. Клинически исследуемые группы не отличались по частоте летальных исходов, рецидивов инфаркта миокарда, инсультов, повторной реваскуляризации инфаркт-зависимой артерии, тромбоза стента, ме-

ханических осложнений инфаркта, формирования аневризмы левого желудочка.

В пятой главе подробно проанализированы годовичные результаты фармако-инвазивной стратегии реперфузии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в группах сравнения, представлена динамика показателей эхокардиографии, суточного мониторинга ЭКГ, уровня NT-proBNP в крови. Установлено, что фармако-инвазивная интервенция с применением фибрин-специфических тромболитических препаратов по сравнению с фибрин-неспецифической стрептокиназой через 1 год после реперфузии характеризовалась значимо более благоприятным структурно-функциональным ремоделированием левого желудочка, значимой положительной динамикой показателей глобальной и локальной систолической функции левого желудочка, менее выраженными симптомами ХСН, более высокой толерантностью к физической нагрузке и более низким уровнем NT-proBNP, а также значимо меньшей частотой эпизодов суправентрикулярной тахикардии и желудочковой экстрасистолии, более высокими значениями временных показателей вариабельности сердечного ритма.

В шестой главе приведены результаты клинико-экономического анализа фармако-инвазивной стратегии реперфузии при ОИМпST в зависимости от выбора тромболитика. Показано, что применение отечественного фибрин-специфического тромболитика фортеплазе характеризовалось наименьшей курсовой стоимостью лечения, обладало доминирующим соотношением «затраты-эффективность» и поэтому являлось наиболее фармакоэкономически целесообразным по сравнению с использованием зарубежных фибрин-специфических тромболитических препаратов алтеплазы и тенектеплазы.

В заключении Куликовских Я.В. обобщает полученные результаты и формулирует выводы исследования. Важно отметить, что все полученные данные иллюстрированы удобными для прочтения таблицами и рисунками,

что значительно облегчает восприятие материала. Выводы работы соответствуют цели и поставленным задачам, убедительно аргументированы.

Содержание диссертационной работы отличается последовательным изложением материала, результаты включают полный анализ проведенных исследований. Разделы диссертации написаны логично, каждая глава с результатами исследования завершается выводами.

Автореферат соответствует общепринятым требованиям, отражает содержание диссертации. Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

При анализе представленной работы возникли вопросы уточняющего характера:

1 Возможно ли распространять рекомендации о преимуществах фибрин-специфичных тромболитических препаратов, полученных при выполнении фармако-инвазивной интервенции, на случаи лечения острого коронарного синдрома с применением только одного тромболиза?

2. Как влияли различия медикаментозной терапии в исследуемых группах на результаты фармако-инвазивной интервенции на госпитальном и в отдаленном периодах?

Вопросы вызваны интересом к данной проблеме и не влияют на положительную оценку работы. Ответы на поставленные вопросы могут быть получены в ходе научной дискуссии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Я. В. Куликовских на тему «Влияние выбора тромболитического препарата на ближайшие и отдаленные результаты фармако-инвазивного лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Кастанаяна Александра Алексаносовича, содержит новое решение актуальной научной задачи – изучение влияния выбора тромболитического препарата на результаты

фармако-инвазивного реперфузионного лечения ОИМнСТ, что имеет существенное значение для дальнейшего развития кардиологии.

По актуальности, новизне, объему фактического материала, теоретической и практической значимости диссертационная работа Куликовских Ярослава Владимировича полностью соответствует всем требованиям, в том числе п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., № 1168 от 01.10.2018г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а сам автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Заведующий кафедрой терапии №1  
факультета повышения квалификации  
и профессиональной переподготовки специалистов  
федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Кубанский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук

Елена Дмитриевна Космачева

«11» ноября 2020г.

Подпись доктора медицинских наук, Е.Д. Космачевой заверяю:

Ученый секретарь ученого совета  
федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Кубанский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
доктор философских наук,  
профессор



Татьяна Афанасьевна Ковелина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России), 350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4. Телефон: +7 (861) 268-36-84, e-mail: corp-us@ksma.ru