

ОТЗЫВ

ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора медицинских наук Жирова Игоря Витальевича 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

Лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) представляет собой одну из самых актуальных проблем современной кардиологии. Несмотря на показанные в многочисленных рандомизированных исследованиях преимущества первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) над тромболизисом как методики реперфузионной терапии ОИМпST, в реальной клинической практике первичное ЧКВ ввиду ряда организационных и логистических проблем зачастую своевременно не применимо. Фармако-инвазивная стратегия реперфузии посредством максимально скоро начатой тромболитической терапии (ТЛТ) с последующим обязательным интервенционным вмешательством позволяет минимизировать сроки начала лечения ОИМпST, повышает его эффективность, расширяет доступность для населения и, как результат, оптимизирует оказание помощи при данной патологии. Указанная стратегия крайне актуальна для регионов с низкой плотностью населения, труднодоступной местностью, большими расстояниями до

специализированных инвазивных центров, и по эффективности сопоставима со стратегией первичного ЧКВ.

В настоящее время отсутствуют исследования, проводившие сравнительную оценку результатов применения различных тромболитических препаратов в рамках активно применяемой в практике стратегии фармако-инвазивного лечения ОИМпST, что определяет актуальность вопроса, а также его важность. В современных клинических рекомендациях по ведению пациентов с данной патологией не проведена дифференцировка возможных различий в эффективности проводимой фармако-инвазивной стратегии в зависимости от используемого тромболитического средства. Также несомненно актуальным является проведение фармакоэкономического исследования по изучению экономической эффективности лечебной стратегии при применении фибринспецифичных и фибриннеспецифичных препаратов.

Таким образом, диссертационная работа Куликовских Я.В., посвященная влиянию выбора тромболитического препарата на ближайшие и отдаленные результаты фармако-инвазивного лечения ОИМпST, является актуальной и современной, а указанные положения определяют ее научно-практическую направленность.

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

Обоснованность полученных результатов диссертационной работы подтверждается применением достаточного объема наблюдений (240 пациентов, распределенных в 4 группы сравнения в зависимости от применяемого тромболитического препарата, а также разделенных на 2 группы с учетом фибрин-специфичности тромболитика) и использованием современных лабораторных и инструментальных диагностических методов.

Аргументированные результаты получены диссертантом при использовании в работе не только стандартных методик обследования, таких как электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ), определение N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), оценка клинического состояния при хронической сердечной недостаточности (ХСН), тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ), но и коронарографии, которая, помимо оценки поражения коронарных артерий позволяет анализировать степень эффективности фармакологической и фармако-инвазивной реперфузии как на уровне эпикардальной артерии, так и на уровне миокардиальной микроциркуляции.

Основные положения имеют научную и практическую значимость. Выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, вытекают из определения целей и задач исследования и полностью соответствуют фактическому материалу.

Статистическая обработка результатов исследования проведена грамотно, с применением необходимых корректных методов статистического анализа и учетом характера распределения показателей, что позволило автору правильно оценить полученные данные.

ДОСТОВЕРНОСТЬ И НОВИЗНА НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ

Достоверность результатов научно-квалификационной работы определяется достаточным объемом выборки, использованием адекватных диагностических методов и корректной статистической обработкой данных.

Научная новизна диссертационной работы не вызывает сомнений, так как автором впервые выполнен сравнительный анализ непосредственных, ближайших и отдаленных результатов фармако-инвазивного лечения

ОИМпСТ с учетом применяемых тромболитических препаратов. В исследовании продемонстрировано, что частота больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при фармако-инвазивной стратегии реперфузии с использованием фибрин-специфичных тромболитических препаратов алтеплазы, тенектеплазы, фортеплазе и фибрин-неспецифичной стрептокиназы в течение всего периода наблюдения сопоставима. Однако, применение фибрин-специфичных тромболитических препаратов по сравнению с фибрин-неспецифичной стрептокиназой характеризовалась более благоприятными структурно-функциональными показателями сердца.

В работе проведен клинико-экономический анализ фармако-инвазивного лечения с учетом применения различных тромболитических препаратов. Так, анализ «минимизация затрат» показал, что наименее затратной является ТЛТ с помощью фортеплазе: курсовая стоимость ТЛТ препаратом фортеплазе составила на 11,9% и 37,8% меньше курсовой стоимости ТЛТ алтеплазой и тенектеплазой соответственно. При проведении анализа «затраты-эффективность» наименьшим показателем «затраты-эффективность» характеризовался препарат фортеплазе, наибольшим показателем «затраты-эффективность» - препарат алтеплазы. Вышеизложенные результаты работы свидетельствует об экономическом преимуществе применения отечественного тромболитика фортеплазе перед зарубежными алтеплазой и тенектеплазой.

Учитывая противоречивые данные о частоте и степени ХСН после реперфузионного лечения, автор впервые показал, что фармако-инвазивная интервенция с применением фибрин-специфичных тромболитических препаратов по сравнению с фибрин-неспецифичной стрептокиназой через 1 год после реперфузии характеризовалась значимо менее выраженными симптомами ХСН, более высокой толерантностью к физической нагрузке и более низким уровнем NT-proBNP.

Основные научные положения и выводы являются результатом новых данных, полученных в настоящей работе, что позволяет оценить степень научной новизны как весьма высокую.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Практическая значимость работы Я.В. Куликовских несомненна. Продемонстрированы преимущества применения фибрин-специфичных тромболитических препаратов по сравнению с фибрин-неспецифичной стрептокиназой при фармако-инвазивном лечении ОИМпST, при этом между исследуемыми фибрин-специфичными тромболитическими препаратами алтеплаза, тенектеплаза и фортеплаза отсутствовали значимые различия по влиянию на частоту осложнений как на стационарном этапе лечения, так и через 1 год после реперфузии.

Результаты клинико-экономического анализа фармако-инвазивной стратегии лечения ОИМпST с применением фибрин-специфичных тромболитиков могут быть использованы для принятия решения о выборе тромболитического препарата на догоспитальном и госпитальном этапах оказания помощи взрослому населению.

ПОЛНОТА ОПУБЛИКОВАНИЯ МАТЕРИАЛОВ ДИССЕРТАЦИИ

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, 6 из которых в научных журналах, включенных в перечень Высшей аттестационной комиссии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. В статьях и тезисах в полной мере отражены результаты исследования.

ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ РАБОТЫ

Диссертационная работа изложена в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, четырех глав с результатами собственных исследований, заключения, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Диссертация написана на 187 страницах машинописного текста, включает 30 рисунков и 42 таблицы. Список литературы содержит 134 источников, из которых 29 отечественных и 105 зарубежных авторов, соответствует современным правилам библиографии.

Введение работы включает актуальность исследования, сформулированную цель и задачи исследования, содержит научную новизну, теоретическую и практическую значимость. Кроме того, во введении четко представлены основные положения работы, выносимые на защиту.

Обзор литературы отражает современное состояние проблемы. Подробное изучение большого числа отечественных и зарубежных научных источников позволило более глубоко раскрыть проблему реперфузионного лечения острого инфаркта миокарда. Обзор литературы включает материал о фармако-инвазивной стратегии лечения ОИМпST, тромболитических препаратах и клинико-экономическом анализе реперфузионной терапии.

Глава «Материал и методы исследования» включает клиническую характеристику пациентов, описание дизайна исследования, содержит критерии включения и критерии исключения из исследования. В главе подробно описаны клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Статистическая обработка материала диссертации проведена с использованием современных компьютерных программ, статистические методы подобраны в соответствие с дизайном исследования.

Результаты собственных исследований последовательно изложены в четырех главах. В главе 3 представлена оценка эффективности тромболитической терапии до чрескожного коронарного вмешательства в зависимости от выбора тромболитического препарата. Автором показано, что

применение фибрин-специфичных тромболитиков характеризуется большей частотой эффективной реперфузии после тромболиза в сравнении с фибрин-неспецифичной стрептокиназой.

В главе 4 проанализированы госпитальные результаты фармако-инвазивной стратегии реперфузии при ОИМпST в зависимости от выбора тромболитического препарата. Так, применение фибрин-специфичных препаратов по сравнению с фибрин-неспецифичной стрептокиназой характеризовалось значимо большей частотой эффективной перфузии миокарда при завершении фармако-инвазивного вмешательства, как и, в целом, большей частотой наступления полной реперфузии, а также значимо меньшим уровнем NT-proBNP. У пациентов, которым фармако-инвазивное лечение проводили фибрин-специфичными препаратами при ЭхоКГ регистрировались меньшие показатели КСР и иКСР с отчетливой тенденцией к меньшим КДО и КДР, при СМЭКГ отмечалась отчетливая тенденция к меньшей частоте желудочковой экстрасистолии с меньшим их количеством, а при ТШХ - значимо большая пройденная дистанция. При этом по жестким конечным клиническим точкам, таким как смерть, рецидив инфаркта миокарда, инсульт и повторная реваскуляризация целевой артерии, исследуемые группы препаратов были сопоставимы. Кроме того, существенных отличий не было выявлено между исследуемыми фибрин-специфичными препаратами.

Глава 5 содержит анализ отдаленных результатов фармако-инвазивной стратегии лечения ОИМпST с учетом выбора препарата для ТЛТ. В работе установлено, что частота больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в исследуемых группах в течение всего периода наблюдения сопоставима. Фармако-инвазивная интервенция с применением фибрин-специфичных тромболитических препаратов по сравнению с фибрин-неспецифичной 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, а также более высокими значениями временных показателей variability сердечного ритма. При этом за весь период наблюдения между исследуемыми фибрин-специфичными тромболитическими препаратами отсутствовали значимые различия по влиянию на частоту осложнений ОИМпST.

В главе 6 представлен клинико-экономический анализ фармако-инвазивного реперфузионного лечения ОИМпST в зависимости от выбора тромболитического препарата. Установлено, что применение отечественного тромболитического препарата фортеплазе в рамках фармако-инвазивной стратегии реперфузии при ОИМпST характеризуется наименьшей курсовой стоимостью лечения, обладает доминирующим соотношением «затраты-эффективность», вследствие чего является наиболее фармакоэкономически целесообразным в сравнении с использованием зарубежных тромболитических препаратов алтеплазы и тенектеплазы.

В заключении сгруппированы и представлены основные выводы диссертационной работы. Выводы работы четко сформулированы, вытекают из представленного материала, соответствуют поставленным задачам. Содержание диссертационной работы отличается полнотой изложения материала, высокой степенью доказательности и логической завершенностью.

Автореферат соответствует общепринятым требованиям, содержит основные положения диссертации.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. Имеются ряд недочетов, которые можно трактовать как незначащие описки и опечатки.

При изучении данной работы возникли следующие вопросы, ответы на которые хотелось бы обсудить в рамках научной дискуссии:

1. Имелись ли различия в назначении антитромботических препаратов на догоспитальном этапе, которые могли бы повлиять на полученные в рамках исследования результаты?

2. Какие факторы являлись наиболее важными для полученных различий в группах фибринспецифичных и фибриннеспецифичных тромболитических средств?

Указанные вопросы обусловлены интересом к данной работе и не снижают высокой положительной оценки работы.

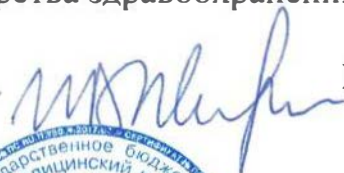
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационное исследование 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 Александра Алексианосовича Кастанаяна, содержит новое решение актуальной научной задачи – повышение эффективности фармако-инвазивной стратегии реперфузии у пациентов с острым инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST, имеющей существенное значение для кардиологии.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне 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.

Ведущий научный сотрудник отдела
заболеваний миокарда и сердечной недостаточности
федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский
центр кардиологии» Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук



Игорь Витальевич Жиров

«2» ноября 2020г.

Подпись доктора медицинских наук И.В. Жирова заверяю:

Учёный секретарь ФГБУ
«НМИЦ кардиологии»
Минздрава России,
доктор медицинских наук



Андрей Александрович Скворцов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России), 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15а.
Телефон: +7-495-150-44-19, e-mail: info@cardioweb.ru