

## ОТЗЫВ

официального оппонента д.м.н., доцента **Штегмана Олега Анатольевича** на диссертацию, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, **Астраханцевой Ирины Дмитриевны** «Влияние инъекционного метопролола на фоне высокодозной терапии аторвастатином на некоторые маркеры постинфарктного ремоделирования левого желудочка»

### **Актуальность темы исследования**

Типичными последствиями перенесения острого инфаркта миокарда являются нарушения ритма и сердечная недостаточность, что и определяет инвалидизацию и смертность пациентов, перенесших данное состояние. В большинстве случаев развитие этих осложнений сопровождается процессами изменения структуры и функции сердца, а также изменением нейрогуморальной регуляции. Критическими параметрами, определяющими развитие осложнений инфаркта миокарда, являются продолжительность закрытия артерии, объём поражения, интенсивность работы миокарда и его предшествующее состояние. Важным фактором повреждения миокарда может являться реперфузия. Которая, бесспорно, должна выполняться как можно быстрее, но с другой стороны, хотелось бы уменьшить её повреждающие свойства. Таким образом, поиск возможностей в снижении осложнений инфаркта миокарда является важной научной задачей.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Количество включённых в исследования больных (136) достаточно для реализации поставленной цели исследования. Дизайн достаточно прост. Сравнимые группы отличались только внутривенным введением или не введением метопролола перед проведением экстренного чрескожного коронарного вмешательства. Для изучения влияния внутривенного

метопролола были оценены структурные, функциональные, электрофизиологические показатели ремоделирования, в качестве маркера миокардиального стресса изучалась динамика NT-proBNP. Все выбранные методики были показательны и современны.

Поставленная цель реализована, выводы и рекомендации доказательны, вытекают из собственного материала.

### **Полнота изложения основных результатов в диссертации и научной печати**

Диссертантка демонстрирует хорошее владения материалом анализируя полученные данные, давая критическую оценку публикациям в отечественной и мировой печати. Материалы исследования опубликованы в 5 работах журналов перечня ВАК, в том числе цитируемых в SCOPUS.

### **Научная новизна положений, выводов и рекомендаций сформулированных в диссертации**

Впервые проведён анализ влияния на риски осложнений внутривенного введения метопролола перед чрескожным вмешательством у больных с инфарктом миокарда и длительным применением 80 мг аторвастатина.

Рекомендованная автором оценка NT-proBNP действительно позволяет выделить группу риска по развитию сердечной недостаточности.

Работа имеет важное практическое значение.

### **Оценка содержания и оформления автореферата и диссертации**

Диссертация построена традиционным способом и состоит из введения, четырех глав (одна глава с данными собственных исследований), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, богата иллюстрирована.

В главе 1 детально проанализированы современные научные труды, посвящённые процессам ремоделирования, факторам, влияющим на этот

процесс. Отдельно обсуждены вопросы участия симпатoadреналовой системы и воспаления в ремоделировании. Убедительно показано противоречивость данных по влиянию раннего внутривенного назначения бета-блокаторов и статинов на процессы постинфарктного ремоделирования.

В главе 2 замечательно описаны используемые методики и базовое состояние пациентов, но нет данных о продолжительности тромботической окклюзии коронарных артерий. Необычно звучит наименование 2-й группы – «группа кардиопротекторной терапии», при этом в контрольной группе отличие составляет только в пути введения (сроках начала действия) метопролола.

В главе 3 приводятся убедительные доказательства более выраженного ремоделирования и проявлений сердечной недостаточности у пациентов группы контроля. Отличия в большинстве случаев становятся значимыми по окончанию периода наблюдения. Отмечен также отсроченный антиаритмический эффект раннего внутривенного назначения метопролола. Но нет ясности было ли назначение аторвастатина выполнено одновременно с внутривенным метопрололом. Возможно, имело место взаимное потенцирование эффектов. Кроме того, слабым местом работы явилось недостаточное описание терапии догоспитального этапа. Не исключено, что тот же метопролол мог назначаться в условиях скорой помощи, не говоря уже о почти тотальном использовании морфина гидрохлорида и низкомолекулярных гепаринов.

Очень важно, что в результате исследования было подтверждено плейотропное действие метопролола, выражающееся в подавлении острой воспалительной реакции. Возможно, это прямое действие метопролола, но есть вероятность, что это обусловлено именно потенцированием противовоспалительных эффектов аторвастатина. Известно, что у метопролола, назначаемого внутрь, есть эффект первого прохождения через печень, заключающийся в том, что первая доза не даёт значимой концентрации препарата в плазме. Этим можно объяснить результаты, полученные в данном

исследовании. Метопролол, вводимый внутривенно, начинал действовать, защищая кардиомиоциты от повреждения, гораздо раньше, чем метопролол назначаемый внутрь. В последнем случае, видимо, повреждение, просто не успевало блокироваться. Возможно также, что внутривенно вводимый метопролол уменьшал именно реперфузионное повреждение, связанное с успешным тромболизисом или реканализацией артерии. Косвенным подтверждением этой идеи может быть большие уровни высокочувствительного тропонина у больных первой группы.

Есть несколько не критических замечаний к диссертационной работе.

В первом положении, выносимом на защиту, есть некоторая неточность. Так, NT-proBNP более 324 пг/мл не может повышать риск, т.к. это предшественник защитного фактора (BNP), являющегося антагонистом ренин-ангиотензиновой системы, отвечающей за процессы ремоделирования сердца и развитие сердечной недостаточности. Соискатель, вероятно, хотела указать на наличие связи высокого уровня NT-proBNP и процессов развития сердечной недостаточности.

В клиническом примере, демонстрирующем эффективность раннего внутривенного применения метопролола, указано, что врачи принимали решение о введении метопролола, а должны были провести рандомизацию методом «запечатанных конвертов», как было заявлено автором во 2-й главе.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Работа имеет важно практическое значение и может являться отправной точкой для дальнейших исследований в этой области. Использование раннего внутривенного применения метопролола у больных с инфарктом миокарда (аналогичных включённым в исследование) позволит уменьшить количество осложнений, что косвенно свидетельствует о серьёзном экономическом эффекте такого внедрения.

### **Уровень внедрения результатов исследование**

Результаты диссертационной работы доложены на более 10 международных конгрессах, всероссийских и региональных конференциях.

Результаты и практические рекомендации диссертационной работы используются в НИИТПМ – филиале ИЦиГ СО РАН при консультативной работе врачей-терапевтов и врачей-кардиологов, при стационарном лечении больных острым коронарным синдромом в терапевтическом и кардиологических отделениях клиники НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН. Также полученные результаты диссертации используются на этапе стационарного лечения пациентов с инфарктом миокарда в приемном и кардиологических отделениях, в работе консультативного кардиологического отделения у больных на постинфарктном этапе в БУ ХМАО – Югры «ОКД «ЦД и ССХ». Материалы и выводы диссертации используются в учебном процессе НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН по программам последипломной подготовки.

### **Личное участие автора работы**

Во всех публикациях, отражающих материалы исследования автор и её научный руководитель стоят на первом месте, что свидетельствует о том, что соискатель большую часть работы выполнила самостоятельно при направляющей роли своего непосредственного руководителя.

Автор лично осуществляла интерпретацию данных инструментальных и лабораторных показателей, под кураторством научного руководителя проводила статистическую обработку материала. Автором лично подготовлен обзор литературы по теме диссертации, проанализированы материалы исследования.

### **Вопросы:**

1. Какова медиана времени «боль-игла» в случае проведения фармакоинвазивной стратегии и «боль-баллон» при выполнении первичного чрескожного вмешательства в сравниваемых группах?

2. В каком проценте случаев в сравниваемых группах достигалась полная ревакуляризация, в том числе при 3-хсосудистом поражении?
3. Как осуществлялся выбор дозы внутривенно вводимого метопролола?
4. Как вы можете объяснить отличия в стенокардии напряжения через месяц после разового внутривенного введения метопролола?
5. С чем может быть связана разная динамика уровня ХСЛПНП в сравниваемых группах?
6. Исходя из полученных результатов, не следует ли осуществлять введение метопролола больным с острым инфарктом миокарда сразу после первого медицинского контакта?

Принципиальных замечаний по структуре работы, набору материала и анализу результатов нет. Сформулированные вопросы носят дискуссионный характер и не снижают ценности представленного на защиту научного труда.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, Астраханцевой Ирины Дмитриевны «Влияние инъекционного метопролола на фоне высокодозной терапии аторвастатином на некоторые маркеры постинфарктного ремоделирования левого желудочка», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Николаева Константина Юрьевича, является завершенной научно-квалификационной работой, в результате которой содержится решение поставленных научных задач в полном объеме, продемонстрированы эффективность использования внутривенного метопролола перед чрескожным вмешательством и прогностические возможности оценки уровня NT-proBNP у пациентов с инфарктом миокарда. По своей актуальности, научной новизне, степени достоверности и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о

присуждении ученых степеней» (утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. 01.10.2018 № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученых степеней кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки).

Заведующий кафедрой мобилизационной подготовки здравоохранения, медицины катастроф и скорой помощи с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России доктор медицинских наук

Штегман Олег Анатольевич

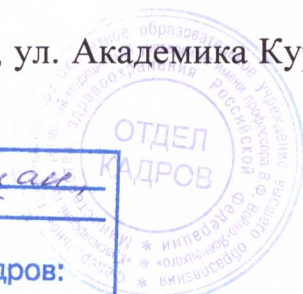
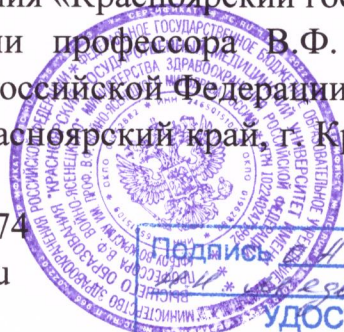
Подпись д.м.н., доцента, Штегмана О.А. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России д.м.н., проф.

Н.Н. Медведева

«25» сентября 2023г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: 660062, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Академика Курчатова, зд. 17  
Тел: 8-903-921-72-74  
E-mail: cvb2@list.ru



Подпись <u>Штегман</u>	
УДОСТОВЕРЯЮ:	
Специалист отдела кадров:	
<u>Юрмина С.А.</u>	<u>Юрмина С.А.</u>
(подпись)	(расшифровка подписи)
«25»	09 2023 г.