

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, профессора Яхонтова Давыда Александровича на диссертацию Астраханцевой Ирины Дмитриевны «Влияние инъекционного метопролола на фоне высокодозной терапии аторвастатином на некоторые маркеры постинфарктного ремоделирования левого желудочка», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 - Кардиология

### **Актуальность темы диссертационной работы**

В Российской Федерации в общей структуре заболеваемости и смертности населения лидирующие позиции занимают острые и хронические формы ишемической болезни сердца. У пациентов с ИБС факт перенесенного ИМ значительно повышает кардиоваскулярный риск, а также указывает на неблагоприятный прогноз развития осложнений, в том числе формирование сердечной недостаточности (СН).

Патофизиологической и патоморфологической основой СН у больных ИМ является ремоделирование ЛЖ. Этот феномен рассматривается как комплекс процессов прогрессирующей структурно-функциональной перестройки миокарда и камеры ЛЖ, что вызывает нарушение его геометрической модели, систолической и диастолической функции. Проблема прогнозирования и профилактики развития постинфарктного ремоделирования ЛЖ по ряду инструментальных и лабораторных критериев все еще требует уточнения. Таким образом, работа Астраханцевой И.Д. актуальна для современной кардиологии.

### **Научная новизна исследования и достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научные положения и выводы диссертации представляются достоверными, поскольку базируются на достаточном объеме выборки пациентов, основанном на расчете по специальной и общепринятой формуле



M. Bland. В проспективное одноцентровое наблюдение было включено 136 пациентов с ИМ, обследованных с использованием высокотехнологичного инструментального и лабораторного оборудования. Статистический анализ полученных данных проведен на современном уровне и является адекватным для поставленных в диссертационной работе задач.

Впервые установлено, что у больных острым ИМ с подъемом сегмента ST с высокими уровнями предшественника мозгового натрийуретического пептида при поступлении в клинику комбинированная кардиопротекторная терапия (внутривенный метопролол перед чрескожным коронарным вмешательством на фоне приема аторвастатина в высокой дозе в течение одного месяца от начала ИМ) способствует существенному снижению риска постинфарктного ремоделирования левого желудочка с клиническими проявлениями СН.

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

Важно отметить, что на основании полученных результатов автором в четком соответствии с поставленной целью и задачами исследования вполне обоснованно сформулированы выводы, положения, выносимые на защиту, и практические рекомендации. Этапы дизайна исследования логичны, последовательны и соответствуют поставленным задачам. Выделены две группы больных ИМ, рандомизированные на этапе приемного отделения по факту внутривенного введения (или отсутствия такового) метопролола перед инвазивным лечением (ангиопластика и стентирование коронарных артерий); гиполипидемическая терапия на последующих этапах лечения пациентов была сопоставимой и включала прием аторвастатина в дозе 80 мг/сут на протяжении одного месяца от начала ИМ. Были выбраны актуальные ЭхоКГ, ЭКГ и биохимические маркеры для контроля выраженности проявлений постинфарктного ремоделирования ЛЖ.

Полагаю, что выдвинутая автором гипотеза подтверждена и поставленная цель реализована.



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

Продemonстрировано, что кардиопротекторная терапия, включавшая внутривенное введение метопролола в сочетании с высокодозным аторвастатином у больных ИМ с подъемом сегмента ST, сопряжена с достоверно более низким риском формирования постинфарктного ремоделирования ЛЖ и СН. Также показан благоприятный профиль эффективности и безопасности данной кардиопротекторной терапии как в острой фазе ИМ, так и в постинфарктном периоде. Не менее значимой находкой для клинической практики явился ренопротекторный эффект этого лечебного подхода – сохранение скорости клубочковой фильтрации.

Считаю, что диссертационная работа имеет важное теоретическое и практическое значение для современной кардиологии и может служить основанием для дальнейших специально спланированных исследований в этом научном направлении.

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

Диссертация построена традиционно, четко структурирована, достаточно иллюстрирована и состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и перечня источников иностранной и отечественной литературы.

В первой главе представлен подробный анализ состояния проблемы по постинфарктному ремоделированию миокарда, ишемической кардиомиопатии, хронической СН. Детально освещены разделы по негативному влиянию симпатической активации, воспаления, гемодинамического стресса на формирование ремоделирования ЛЖ у пациентов с ИМ. Отчетливо продемонстрировано отсутствие единых подходов к прогнозированию и рискметрии структурно-функциональных нарушений ЛЖ в постинфарктном периоде в том числе с использованием сочетания бета-блокаторов и высоких доз статинов.

Во второй главе подробно и последовательно изложена научная методология исследования, объем лабораторно-инструментального



обследования пациентов на протяжении указанного периода наблюдения, характер медикаментозного лечения на догоспитальном этапе.

В третьей главе, представляющей собственные результаты исследования, продемонстрированы результаты, отражающие позитивное влияние сочетанного назначения внутривенного метопролола и высоких доз аторвастатина на показатели ремоделирования миокарда, включая биохимические маркеры, их ассоциации, показатели функции почек. Представлен клинический пример успешной кардиопротективной терапии у пациентки с ОИМ с подъемом сегмента ST.

Представляет определенный научный интерес выявленный феномен противовоспалительного действия метопролола, что закладывает основу для проведения экспериментальных исследований и выяснения молекулярных механизмов синергии метопролола и аторвастатина.

Четвертая глава посвящена обсуждению результатов собственного исследования в сопоставлении с данными отечественной и мировой литературы.

Выводы работы органично вытекают из полученных результатов и полностью соответствуют поставленным задачам.

Предложены три практические рекомендации. Библиографический список содержит 218 отечественных и зарубежных источников, 62% из которых относятся к последнему десятилетию.

Автореферат в полной мере отражает основные положения

#### **Соответствие работы специальности**

Диссертационная работа Астраханцевой И.Д. полностью соответствует специальности 3.1.20. Кардиология.

#### **Уровень внедрения результатов исследования**

Основные положения материала диссертации доложены и обсуждены на 12 международных всероссийских и региональных научных форумах.



Представленные результаты уже активно применяются в лечении пациентов с инфарктом миокарда в профильных службах БУ ХМАО – Югры «ОКД «ЦД и ССХ». Практические рекомендации данной работы внедрены в практику клинических и учебных подразделений НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН.

По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, в том числе 5 статей в изданиях, включенных в перечень рецензируемых изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук, из них одна статья в журнале, входящем базу данных Scopus.

В ключевых статьях и тезисах, отражающих основные результаты исследования, соискатель и научный руководитель возглавляют коллектив авторов, что свидетельствует о первостепенной роли соискателя в организации и проведении диссертационного исследования под пристальной курацией ее научного руководителя.

### **Личное участие автора работы**

Исследователем под системным патронажем научного руководителя лично организован набор, рандомизация и обследование 136 лиц с ИМ с подъемом сегмента ST, выполнена интерпретация инструментальных и лабораторных показателей, проведен статистический анализ научных данных. Также лично обработаны источники медицинской литературы и подготовлен обзор литературы по теме диссертации, проанализированы собственные результаты научной работы.

При общем положительном впечатлении о работе, при тщательном знакомстве с ее содержанием возникли некоторые вопросы и замечания.

**Вопросы.**



1. В чем состоит различие терминов «прямо сопряжено», «ассоциировано», «прямо ассоциировано» (научная новизна, абз. 1 и 2)?
2. На основании чего определялась доза метопролола при внутривенном введении (5-15 мл) и при последующей терапии (25-200 мг), и оказались ли полученные результаты дозозависимыми?
3. У какого количества пациентов ИМпСТ был дебютом ИБС, и какова длительность ишемического анамнеза у остальных пациентов?
4. Почему, на Ваш взгляд, длительная терапия пероральным метопрололом не оказала нефропротективного эффекта, который был получен в отдаленном периоде у пациентов основной группы?
5. Почему не представлена динамика значений ХС ЛПНП в конце срока наблюдения и какое количество пациентов достигло целевых значений?
6. Какая доза статинов обычно назначалась после месяца наблюдения?
7. Использовалась ли комбинированная гиполипидемическая терапия?
8. Проводился ли тест 6-минутной ходьбы в конце срока наблюдения?
9. Повлиял ли прием бета-блокаторов на догоспитальном этапе на результаты больных в основной группе?
10. Как вести пациентов с ИМпСТ, у которых уровень NT-proBNP < 324 пг/мл?

#### **Замечания.**

1. Положение №1, выносимое на защиту, сложно сформулировано и состоит практически из двух
2. На мой взгляд, результаты исследования имели бы большую значимость, если бы в группе сравнения перед проведением ЧКВ использовалось плацебо, пероральный метопролол, или другой бета-блокатор?
3. Непонятно, к чему конкретно должно приводить соблюдение практической рекомендации №2



Принципиальных замечаний по структуре диссертации, дизайну исследования, набору материала и анализу результатов нет, а заданные вопросы лишь подчеркивают интерес к выполненной работе, не умаляя ее достоинства и носят дискуссионный характер.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа 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, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – Кардиология, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по прогнозированию и профилактике постинфарктного ремоделирования левого желудочка сердца с клиническими проявлениями сердечной недостаточности на основе оценки морфофункциональных показателей миокарда и уровней сывороточных биомаркеров при использовании внутривенного введения метопролола перед чрескожным коронарным вмешательством в сочетании с высокодозным аторвастатином у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Результаты, полученные соискателем, имеют важное значение в области академической и практической кардиологии. По своей актуальности и научно-практической ценности представляемых на защиту научных положений данная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученых степеней кандидата наук), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени



кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 - Кардиология (медицинские науки).

Профессор кафедры фармакологии,  
клинической фармакологии и доказательной медицины  
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор

Давыд Александрович Яхонтов



ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52, +7 (383) 222-3204,  
[rectorngmu@yandex.ru](mailto:rectorngmu@yandex.ru)

Согласен на обработку персональных данных  Д.А.ЯХОНТОВ

