

ОТЗЫВ**официального оппонента****на диссертацию Синьковой Маргариты Николаевны****«Разработка и экономическое обоснование новых методов****кардиореабилитации больных ишемической болезнью сердца на фоне****сахарного диабета 2-го типа, осложненного сердечной****недостаточностью», представленную на соискание ученой степени****доктора медицинских наук по специальностям****14.01.05 – кардиология и 14.01.04 - внутренние болезни**

Актуальность темы и ее связь с планами развития медицинской науки и здравоохранения. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) до сих пор остается одним из самых тяжелых и прогностически неблагоприятных осложнений всех сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что главными этиологическими причинами развития ХСН являются артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца (ИБС), однако риск развития ХСН многократно возрастает при наличии такой экстракардиальной патологии, как сахарный диабет (СД). Согласно Национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ХСН, СД 2-го типа занимает 3-е место среди наиболее частых причин развития ХСН. По данным зарубежных эпидемиологических исследований, примерно 12% больных СД 2-го типа имеют симптомы ХСН, а у 15–26% лиц с ХСН имеется СД. Подтверждено частое сочетание ХСН и СД, получены доказательства имеющейся двусторонней причинно-следственной связи между ними и достоверного ухудшения прогноза при сочетании этих двух патологий, в частности, у пациентов с ишемической этиологией ХСН.

В настоящее время достигнуты большие успехи в лечении пациентов с данной коморбидной патологией, однако значительное количество вопросов требует дальнейшего изучения этой проблемы. В частности, вопросы применения методов и средств инотропной стимуляции при лечении острой

сердечной недостаточности как осложнения инфаркта миокарда у больных с ХСН на фоне сопутствующего СД 2-го типа остаются открытыми. Отсутствуют данные о комбинированном применении негликозидной инотропной стимуляции и миокардиальной цитопротекции в целях профилактики гипотонии, предсердных и желудочковых нарушений ритма сердца у больных инфарктом миокарда после реваскуляризации миокарда.

В последнее время активно обсуждается роль полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в лечении и реабилитации больных с ХСН. По результатам ряда крупных рандомизированных исследований было достигнуто снижение риска общей смерти на 41% у больных, перенесших ОИМ, и на 14% у больных ХСН II–IV ФК, полученный эффект в основном был связан с анитифибрилляторным действием ω -3 ПНЖК и снижением риска аритмической смерти. В современных рекомендациях по лечению ХСН степень обоснованности использования эфиров ω -3 ПНЖК оценивается экспертами на уровне IIВ-IIА (при уровне доказанности В). В то же время недостаточно изучены вопросы эффективности ω -3 ПНЖК на госпитальном и амбулаторном этапе у больных ОИМ на фоне сопутствующего СД 2-го типа, отсутствуют данные о влиянии ω -3 ПНЖК на долгосрочный прогноз у этой сложной категории пациентов.

Еще один класс препаратов, приоритетное назначение которых больным ХСН является предметом дискуссий, являются статины. Согласно Национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ХСН, статины «...являются эффективным средством профилактики появления ХСН у больных ИБС, однако применение статинов при уже развившейся ХСН не сопровождается улучшением прогноза больных, вне зависимости от этиологии...». В то же время выявленные многочисленные плеiotропные эффекты этого класса препаратов позволяют надеяться на более оптимистичные рекомендации, особенно у пациентов с коморбидным СД. В связи с этим вопросы дальнейшего изучения целесообразности и эффективности применения липидснижающей терапии у больных ИБС,

осложненной сердечной недостаточностью на фоне сахарного диабета, являются актуальными и важными.

Современная тактика ведения больных ИБС, отягощенной ХСН, немыслима без методов физической реабилитации. По данным ряда многочисленных клинических исследований, именно физические тренировки оказывают наиболее выраженное влияние на прогноз больных ХСН. Согласно результатам мета-анализа ExTraMATCH, среди пациентов, тренировавшихся в течение года, летальность снизилась на 35%, на основании чего физические тренировки были отнесены к I классу рекомендаций (уровень доказательности B) по лечению ХСН. Однако многие вопросы, касающиеся физических тренировок больных ХСН (продолжительность, фоновая медикаментозная терапия), остаются нерешенными; иными словами, до сих пор не определены оптимальные программы кардиореабилитации больных ИБС, осложненной сердечной недостаточностью на фоне сахарного диабета.

Пациенты с ХСН сталкиваются со значимым ухудшением всех аспектов качества жизни, связанных как с симптомами заболевания, так и с нарастающими в ходе его прогрессирования трудностями функционирования в социуме. Это не может не сказываться на психоэмоциональном состоянии больных ХСН. пациентов. По литературным данным, депрессивная и тревожная симптоматика встречается у 14-38% пациентов, страдающих ХСН, и до сих пор не получено однозначных убедительных данных об эффективности физической реабилитации в плане коррекции депрессивной и тревожной симптоматики у больных ИБС, осложненной сердечной недостаточностью на фоне сахарного диабета.

Проблема ХСН является не только медико-социальной, но и экономической. Затраты на лечение ХСН в России составляют порядка 290 млрд руб в год, причем более 60% этой суммы приходится на затраты, связанные с повторными госпитализациями (В.А. Сулимов, 2010). Поэтому экономическое обоснование разрабатываемых методов амбулаторного этапа

реабилитации больных ИБС с ХСН должно являться неотъемлемой частью исследований в данной области.

В связи с вышесказанным диссертационная работа М.Н. Синьковой, которая представляет собой комплексное исследование, направленное на разработку и экономическое обоснование новых методов лечения и реабилитации больных ИБС, осложненной сердечной недостаточностью на фоне сахарного диабета, является, безусловно, актуальной и значимой для современной медицины.

Новизна исследования, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. В ходе выполнения исследования автором были освещены новые аспекты лечения и реабилитации больных как с острой, так с хронической сердечной недостаточностью, обусловленной коморбидной патологией – ИБС и СД.

Впервые изучена эффективность комбинации инотропного стимулятора левосимендана и миокардиального цитопротектора мельдония в лечении острой сердечной недостаточности у больных ОИМ после эндоваскулярной реваскуляризации. Доказано, что комбинированное применение способствует снижению частоты нарушений сердечного ритма, как побочных эффектов, развивающихся при изолированном использовании левосимендана в острую стадию ИМ на госпитальном этапе, однако не имеет преимуществ перед изолированным применением левосимендана по частоте летальности и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Проведен анализ эффективности длительной (12 месяцев) терапии препаратом ω -3-ПНЖК у больных инфарктом миокарда, коморбидным с СД 2-го типа, после проведения первичного ЧКВ на инфаркт-связанной коронарной артерии на фоне многососудистого стенозирующего коронарного атеросклероза. Доказано, что назначение ω -3-ПНЖК в острую стадию ИМ на госпитальном этапе способствует снижению частоты развития постинфарктной стенокардии и экстрасистолии высоких градаций.

Долгосрочное (12 месяцев) применение ω -3-ПНЖК на амбулаторно-поликлиническом этапе реабилитации оказывало антиаритмическое действие, способствовало повышению толерантности к физической нагрузке и снижению частоты фатальных сердечно-сосудистых событий у больных ИМ на фоне ХСН и СД 2-го типа, после проведения первичного ЧКВ.

Изучено влияние 6-месячного курса контролируемых физических тренировок (дозированной ходьбы) на состояние психологического статуса у больных ИБС с ХСН, коморбидной с СД 2-го типа. Установлено, что использование дозированной ходьбы снижает выраженность тревожно-депрессивной и астенической симптоматики, что, в конечном итоге, приводит к улучшению качества жизни этой категории пациентов.

Впервые дана оценка влияния 12-месячной липидкорректирующей терапии при использовании комбинации розувастатина и эзетимиба на течение коморбидной патологии: ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа на фоне умеренно выраженной ХСН. Доказано преимущество комбинированной терапии по степени снижения ХС ЛПНП и уменьшению частоты госпитализаций по поводу ССЗ, при этом влияние на частоту развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и летальность не имело преимуществ перед изолированным применением розувастатина.

Впервые проведен анализ клинико-экономической эффективности новой комплексной программы кардиореабилитации с включением дозированной ходьбы и препарата ω -3-ПНЖК у больных ИБС с ХСН, коморбидной с СД 2-го типа. Улучшение суммарного экономического эффекта было связано с уменьшением числа назначаемых антиишемических средств, снижением расходов на повторную госпитализацию и длительность пребывания в клинике.

Исходя из вышеизложенного, полученные М.Н. Синьковой результаты содержат новые данные о клинической и экономической эффективности методов лекарственной терапии и физической реабилитации больных ИБС с

клиническими проявлениями сердечной недостаточности, коморбидной с СД 2-го типа.

Полученные результаты определяют новизну исследования в рамках специальностей: 14.01.05 – кардиология, а именно п. 14. «Медикаментозная и немедикаментозная терапия сердечно-сосудистых заболеваний» и 14.01.04 – внутренние болезни, а именно п. 4. «Изучение механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов воздействия».

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов. Полученные в рамках диссертационной работы теоретические данные расширяют и дополняют имеющиеся на сегодняшний день представления о механизмах реализации лечебного эффекта отдельных лекарственных препаратов и методов физической реабилитации, используемых для лечения сердечной недостаточности у больных ИБС с ХСН и СД 2-го типа, на всех этапах восстановительного лечения.

Важной характеристикой работы является внедрение предлагаемых методов лечения в практическое здравоохранение. Автором разработаны новые методические подходы к лечению острой сердечной недостаточности (патент № 2601666 «Способ индивидуализированного подбора поддерживающей дозы левосимендана для лечения острой сердечной недостаточности у пожилых больных в острой стадии инфаркта миокарда») и хронической сердечной недостаточности (патент №2554756 «Способ реабилитации пожилых пациентов с ИБС с ХСН, перенесших инфаркт миокарда» и патент № 2329780 «Способ физической реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда в пожилом возрасте, на санаторном этапе реабилитации»).

Результаты исследования позволили разработать комплексную программу кардиореабилитации с использованием дозированной ходьбы, липидкорригирующей терапии и препарата ω -3-ПНЖК, обеспечивающую

улучшение качества жизни и долгосрочного прогноза у больных ИБС с ХСН и СД 2-го типа.

Рекомендации по использованию материалов диссертационного исследования. Результаты диссертационной работы внедрены в образовательный процесс кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины ГБОУ ВПО СибГМУ МЗ РФ, а также в практику работы МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер» и ПАО «Санаторий «Прокопьевский».

Основные положения и выводы диссертации рекомендуется использовать в учебном процессе на кафедрах кардиологии, терапии, эндокринологии профильных медицинских вузов для студентов лечебного, фармацевтического, медико-биологического факультетов и врачей соответствующих специальностей на факультете повышения квалификации в рамках аккредитации специалистов, а также в работе специалистов (кардиологов, эндокринологов, терапевтов) в учреждениях практического здравоохранения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Обоснованность и достоверность полученных результатов основывается на достаточном объеме фактического материала и современных методах исследования. Для количественной обработки полученных данных автором использованы современные биометрические методы пакета программ «STATISTICA 6.0», которые позволяют аргументировать достоверность положений и выводов диссертации. Выводы диссертационного исследования являются обоснованными, логически вытекают из результатов исследования и соответствуют поставленным задачам.

Материалы диссертации хорошо апробированы и достаточно полно представлены в печати (41 научные работы, из которых 3 патента на изобретения и 15 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ). Основные

положения работы были представлены и обсуждены на 13 российских и международных конгрессах.

Общая характеристика работы. Диссертация изложена на 257 страницах машинописного текста, содержит 29 рисунков и 48 таблиц, состоит из введения, глав «Обзор литературы», «Материал и методы», 6 глав результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций.

В списке цитируемых источников (всего 277, из них 87 отечественных и 190 иностранных авторов) 20% публикаций являются сведениями последних 5 лет.

Во введении автором обоснована актуальность диссертационного исследования, сформулирована цель, задачи, основные положения, показаны научная новизна работы, ее теоретическая и практическая значимость. Задачи сформулированы корректно и соответствуют поставленной цели. Однако

Глава «Обзор литературы» состоит из нескольких разделов, в которых приведены современные представления о патогенезе и особенностях клинического течения сердечной недостаточности у больных ИБС, ассоциированной с СД. Уделено большое внимание обзору исследований, посвященных изучению новых методов лекарственной терапии и физической реабилитации больных ИБС с клиническими проявлениями сердечной недостаточности. Обзор литературы убедительно доказывает необходимость выполнения настоящей диссертационной работы.

В главе «Материал и методы исследования» представлена характеристика клинических групп, материала, дизайна и методов исследования и статистической обработки материала.

В главе «Результаты собственного исследования» полученные данные представлены в виде таблиц и рисунков, которые хорошо прокомментированы в тексте. На первом этапе исследования автором проведен сравнительный ретроспективный анализ данных амбулаторных

карт больных ИБС с наличием ХСН II-IV ФК, перенесших инфаркт миокарда, на фоне сопутствующего СД 2-го типа и без него. Доказано, что ассоциация ИБС с СД 2-го типа ухудшает долгосрочный прогноз как на стационарном, так и амбулаторном этапах реабилитации.

Учитывая вышесказанное, дальнейший дизайн работы предусматривал разработку усовершенствованных методов лечения и реабилитации больных коморбидной патологией – ИБС с наличием сердечной недостаточности и СД – на всех этапах восстановительного лечения.

В главе 4 представлены результаты комбинированного применения инотропного стимулятора левосимендана и миокардиального цитопротектора мельдония в лечении острой сердечной недостаточности у больных ИМ после эндоваскулярной реваскуляризации, доказано преимущество комбинированного применения перед изолированным применением левосимендана.

В главе 5 установлены клинико-функциональные эффекты использования препарата ω -3-ПНЖК у больных, перенесших ОИМ, выражающиеся в снижении кумулятивной вероятности неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, повышении толерантности к физической нагрузке, снижении потребности в повторной госпитализации и летальности на стационарном и амбулаторном этапах реабилитации.

В главе 6 доказано положительное влияния длительных физических тренировок на состояние психологического статуса больных ИБС, ассоциированной с СД и ХСН.

В главе 7 продемонстрирована возможность применения комбинированной липидкорректирующей терапии в целях снижения количества повторных госпитализаций по поводу сердечно-сосудистой патологии и улучшения липидного спектра крови.

Глава 8 посвящена оценке клинико-экономической эффективности разработанной автором программы кардиореабилитации с включением дозированных физических нагрузок, препарата ω -3-ПНЖК и

липидкорректирующей терапии на амбулаторном этапе реабилитации больных ИБС, отягощенной сердечной недостаточностью, на фоне СД 2-го типа.

В достаточно лаконичной (8 страниц) главе «Заключение» резюмируются полученные автором результаты. Опираясь на собственные результаты и данные литературы, автор представила в этой главе основные доказательства положений, выносимых на защиту. Выводы соответствуют поставленным задачам, аргументированы и полностью согласуются с полученным фактическим материалом.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

В целом диссертационная работа М.Н. Синьковой заслуживает положительной оценки, однако при ее рецензировании возникли некоторые вопросы и замечания.

Замечания к работе:

1. Основным лейтмотивом работы и ее безусловной новизной является разработка методов лечения больных с коморбидным клиническим состоянием – ИБС и сахарным диабетом. Однако в работе, к сожалению, недостаточно данных, характеризующих состояние углеводного обмена на фоне предлагаемых методов лечения (за исключением уровня базальной гликемии в группе с физическими тренировками и уровня HbA1c в группе с комплексной программой реабилитации), что затрудняет возможность оценки клинического состояния пациентов с коморбидной патологией.

В то же время, если рассматривать работу с точки зрения акцента на изучение именно сердечной недостаточности как осложнения ИБС и СД, то полученные автором результаты вполне объективно и полно отражают динамику этого ведущего симптомокомплекса в данной когорте больных.

2. Результаты первого Положения, выносимого на защиту, и главы 3, основанные на ретроспективном анализе амбулаторных карт с целью оценки прогностической значимости СД как фактора, ухудшающего течение и прогноз ИБС, не нашли отражения в выводах работы и публикациях.

Вопросы:

1. Какая методика физической реабилитации использовалась в работе – интервальные физические тренировки, как указывает автор, или дозированная ходьба, как следует из описания технологии? Какова методика, периодичность и продолжительность дозированной ходьбы?

4. В главе «Характеристика групп пациентов» указано, что в качестве диуретической терапии больные ИБС с ХСН и СД 2-го типа получали гипотиазид в дозах с 12,5 до 75 мг/сут (стр. 82). Известно, что тиазидные диуретики у больных СД приводят к ухудшению гликемического контроля и, как следствие, прогрессированию ХСН при назначении в дозах, превышающих 6,25 мг/сутки. Чем обусловлен выбор высоких доз гипотиазида в данном случае?

5. Разработанные программы реабилитации больных ИБС с использованием ω -3-ПНЖК и дозированной ходьбы позиционируются в работе как «инновационная кардиореабилитация». Что подразумевается под термином «инновация» в данном случае и какие методы лечебных воздействий в работе можно отнести к инновационным?

Заключение

Диссертационная работа Синьковой Маргариты Николаевны на тему «Разработка и экономическое обоснование новых методов кардиореабилитации больных ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2-го типа, осложненного сердечной недостаточностью», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.05 – кардиология и 14.01.04 – внутренние болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной медицинской проблемы реабилитации больных с коморбидной патологией – ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью на фоне сахарного диабета, имеющей важное значение для кардиологии и внутренних болезней.

По актуальности, объему проведенных исследований, их методическому уровню, научной и практической значимости полученных результатов диссертация М.Н. Синьковой соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335; от 02.08.2018 г. № 748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.05 – кардиология 14.01.04 – внутренние болезни.

Официальный оппонент:

руководитель терапевтического отделения

Филиала «Томский НИИ курортологии и физиотерапии»

ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр»

ФМБА России, д.м.н.

И.Н. Смирнова



Подпись И.Н. Смирновой заверяю

Макальнич О.В.
Копеешников С.Б. 17.08.2017

И.О. директор
Ирина Николаевна Смирнова
Ирина Николаевна Смирнова



Смирнова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, руководитель терапевтического отделения Филиала «Томский НИИ курортологии и физиотерапии» ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр» ФМБА России, 634050, г. Томск, ул. Розы Люксембург, 1, тел 3822-90-65-05, факс: 3822-51-21-15, e-mail: irin-smirnova@yandex.ru