

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации

(ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России)

101990, Москва, Петроверигский пер., 10 стр. 3
тел: (495) 623-86-36, факс: (495) 621-01-22

19.06.2017 № 01/04-679

на № _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Первый заместитель директора
по научной и лечебной работе,
и.о. директора

ФГБУ «Государственный
научно-исследовательский центр
профилактической медицины»
Минздрава России



д.м.н., проф., член-корр. РАН,
О.М. Драпкина

« _____ » _____ 2017 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Синьковой Маргариты Николаевны «Разработка и экономическое обоснование новых методов кардиореабилитации у 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, 14.01.04. - внутренние болезни

1. Актуальность темы и ее связь с планами развития медицинской науки и здравоохранения.

Диссертационная работа Синьковой М.Н. посвящена одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии – разработке более эффективной инновационной стратегии кардиореабилитации, с обоснованием финансово-экономической целесообразности ее использования у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на фоне ишемической болезни сердца (ИБС), ассоциированной с сахарным диабетом (СД) 2-го типа.

Эпидемиологические исследования по данным Всемирной Организации Здравоохранения свидетельствуют о том, что ХСН занимает ведущее место по своей распространенности, уровню смертности и инвалидизации населения в экономически развитых странах и в России. Ожидается, что сердечная недостаточность станет доминирующей причиной инвалидизаций неуклонно стареющего населения, поскольку другие причины и факторы риска ИБС у значительной части населения успешно контролируются и устраняются. Эпидемиологические исследования в Сибири и Дальнем Востоке свидетельствуют о неуклонном росте больных ИБС, ХСН и СД 2-го типа.

В перспективе прогнозируется усугубление проблемы: заболеваемость и распространенность ХСН возрастут за счет увеличения продолжительности жизни и развития коморбидной патологии населения.

По данным обсервационного обследования ЭПОХА-О-ХСН в РФ распространенность ХСН составляет 7% всех случаев.

Именно поэтому одной из первостепенных социально значимых задач здравоохранения является поиск более эффективных методов профилактики и лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Особое место в этом отношении занимает кардиореабилитация, которая все успешнее входит в клиническую практику врачей экономически развитых стран и России.

Растущее число пациентов с рефрактерной стенокардией после перенесенной коронарной реваскуляризации миокарда, вызывает беспокойство высоким потенциальным риском снижения качества жизни и ожидаемой продолжительности жизни (Е.В. Шляхто, 2011). Это побуждает исследователей разрабатывать новые методы медикаментозной вторичной профилактики и лечения коронарной и сердечной недостаточности, а также более широкое использование фармакоинвазивных технологий в комбинации с физическими упражнениями, которые способны эффективно модулировать

ишемическую и метаболическую дисфункцию миокарда, предотвращая прогрессирование ишемической кардиомиопатии.

Кардиореабилитация является мультидисциплинарным вмешательством, направленным на улучшение соматического, психического и физического состояния здоровья пациента особенно у больных с ИБС с высокой коморбидностью, чему и посвящена данная работа (Г.П. Арутюнов, 2014; J. Niebauer, 2012).

Среди многочисленной социально значимой популяции среда пациентов с коморбидной патологией ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, перенесших эндоваскулярную коронарную реваскуляризацию, важно выявлять больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и декомпенсированной сердечной недостаточности, которые сопровождаются высокой летальностью. Новые подходы к кардиореабилитации с осуществлением эффективных превентивных мер могут существенно улучшить отдаленный прогноз и качество жизни этих больных.

Все эти сложные вопросы по рассматриваемой проблеме определяют актуальность, высокую теоретическую и практическую значимость настоящего исследования.

Цель и задачи исследования, сформулированные в диссертационной работе, конкретны и в целом отражают новизну актуальной проблемы как таковой.

Выполненная диссертационная работа является фрагментом НИР по теме «Изучение молекулярно-генетических механизмов развития сердечной недостаточности при высоком уровне жизнеугрожающих осложнений у больных ИБС. Разработка высокотехнологичных методов воздействия на молекулярные и клеточные мишени с использованием медикаментозных средств и «Гибридных технологий» коронарной реваскуляризации». Тема ФГБУ «Научно-исследовательского института» кардиологии СО РАМН, г. Томск, номер государственной регистрации – 01201000097.

2. Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором впервые у жителей Западной Сибири (Кемеровская область) на основе комплексной оценки клинико-функциональных, ангиографических и метаболических механизмов развития ишемической и диабетической кардиомиопатии, механизмов развития коронарной и сердечной недостаточности была выработана стратегия персонализированного прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с целью определения эффективной тактики первичной и вторичной профилактики и кардиореабилитации в когорте больных ИБС, коморбидных с СД 2-го типа.

Новым и принципиально важным для кардиореабилитологии представляются данные, установленные автором, свидетельствующие об исключительно высоком вкладе коморбидной сердечно-сосудистой патологии (инфаркт миокарда, ассоциированный с СД 2-го типа, даже после перенесенной успешной коронарной реваскуляризации) – в патогенез жизнеугрожающей инцидентности: повторных нефатальных инфаркт миокарда – 3,6% ($p=0,001$), декомпенсированной сердечной недостаточности – 33,64% и острого коронарного синдрома – 75,5%, сопровождавшихся в два с лишним раза более высокой стационарной смертностью от сердечно-сосудистых причин по сравнению с больными с ИБС, но без сахарного диабета.

Автор убедительно продемонстрировала, что индивидуализированная кардиореабилитация с использованием физических упражнений и обоснованной вторичной медикаментозной профилактикой конвенционных и неконвенционных факторов риска эффективна и безопасна.

Впервые показаны новые возможности в лечении декомпенсированной острой сердечной недостаточности с использованием кардио - и вазодилататора нового поколения левосимендана (уникального селективного сенситайзера кальциевых каналов) в комбинации с миокардиальным

антиишемическим цитопротектором мельдонием дигидратом, которые обеспечили в течение 1 года снижение смертности на 19,6% ($p=0,03$), регресс ишемической дисфункции левого желудочка у 72% ($p=0,001$), предотвращение повторных инфарктов миокарда, у 19% ($p=0,04$) уменьшение потребности в повторной госпитализации у 40% ($p=0,001$).

Впервые установлено, что в процессе 12-месячного проспективного клинически контролируемого исследования после коронарной реваскуляризации стентами с лекарственным покрытием у больных ИБС, коморбидной с СД 2-го типа использование ω -3-ПНЖК для длительной вторичной профилактики ишемической дисфункции миокарда левого желудочка обеспечивало достоверное снижение риска кумулятивной вероятности неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у 70,5% пациентов, повышение физической толерантности на 12,5%, улучшение качества жизни на 13,8%. Сердечно-сосудистая смертность по Каплану-Майеру сократилась на 12,7%. Патогенетические механизмы этих явлений не вполне ясны.

Убедительно продемонстрировано, что ключевые психологические и поведенческие детерминанты, (низкое качество жизни (по тесту SF-36 и Миннесотскому опроснику), клиническим выражением тревоги (по шкале HADS), общая физическая астения (по шкале MFI-20) тесно взаимосвязаны с высоким риском коронарной и сердечной недостаточности. Предложенная автором программа кардиореабилитации в сопровождении индивидуальных физических упражнений обеспечивала регресс у 85,7% ($p=0,001$), т.е. у подавляющего большинства пациентов, уровня тревоги и общей астении, а также улучшала качество жизни и физической толерантности. Достижение таких результатов реабилитации следует считать весьма важными.

Заслуживают особого внимания данные, об эффективности активной вторичной профилактики атерогенной дислипидемии у больных ИБС ассоциированной с СД 2-го типа и ХСН II ФК. Автор использовала розувастатин в комбинации с эзетимибом в дозе 10 мг/сут.

Автор исследования установила высокую эффективность и безопасность предложенного оригинального алгоритма вторичной профилактики ишемической дисфункции левого желудочка. Действительно, комбинированная терапия розувастатином с эзетимибом обеспечивала регресс ишемической дисфункции левого желудочка у 85,7% ($p=0,031$) пациентов (вероятно за счет плеiotропных эффектов). При этом существенно сокращалась потребность в дорогостоящей повторной госпитализации, а также фактически достигался целевой уровень атерогенного ХС-ЛПНП.

Впервые показана клинико-экономическая эффективность разрабатываемых и внедряемых в кардиореабилитологию Сибири инновационных фармакоинвазивных технологий с широким использованием стентов с лекарственным покрытием в комбинации с контролируемыми физическими тренировками. Преимущества такой (можно сказать гибридной) кардиореабилитации обеспечивает существенное улучшение суммарного экономического эффекта по показателю «Затраты -эффективность» на 70,3%, связанного с уменьшением числа назначения других лекарственных средств, расходов на повторные госпитализации и длительность госпитализации, затраты на работу медицинского персонала.

Полученные результаты диссертационной работы представляются интересными, инновационными и важными в теоретическом и практическом отношении, поскольку на основе новых знаний отражаются тонкие патогенетические механизмы развития коронарной и сердечной недостаточности и сердечно - сосудистой смертности при ИБС, отягощенной инфарктом миокарда, коморбидным с СД 2-го типа, в особой популяции пациентов высокого риска. На основе проспективных клинических исследований представлены оригинальные варианты физических упражнений, эффективной патогенетической медикаментозной профилактики факторов риска, психологической поддержки пациентов с обоснованием рациональных фармако - экономических подходов оптимизации современной кардиореабилитации.

3. Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключения диссертации

Достоверность научных результатов обоснована высоким методическим уровнем работы, солидным объемом клинико-функциональных и коронаро-ангиографических исследований в процессе длительного (12 месяцев) рандомизированного, клинически контролируемого проспективного и ретроспективного исследования включавшего 576 пациентов с коморбидной патологией: ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа на фоне ХСН II ФК по NYHA. Преобладали мужчины – 59,5%. Среди обследованных 308 (53,4%) пациентов наблюдались с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, поступивших на стационарное лечение и 268 (46,5%) пациентов наблюдались на амбулаторно-поликлиническом этапе после перенесенной эндоваскулярной коронарной реваскуляризации.

Диагноз тщательно верифицировался клинически в процессе проспективного наблюдения, оценивалась физическая толерантность, проводили общий и биохимический анализ крови (с определением липидного спектра крови и гликемического профиля, с оценкой целевого уровня гликемии натощак по HbA1c, с анализом уровня в крови воспалительного маркера атеросклероза – С-реактивного белка (СРБ), общий анализ мочи, а также Эхо-КГ, регистрацию ЭКГ в динамике, суточное мониторирование ЭКГ и АД (по мере необходимости), рентгенографию органов грудной клетки. Во всех случаях анализировались данные коронарографии, играющие ключевую роль в оценке патогенетических факторов развития коронарного атеросклероза, ишемического и/или постинфарктного ремоделирования миокарда левого желудочка в генезе развития коронарной и сердечной недостаточности.

В процессе 6-, 12-месячного проспективного наблюдения (2-я точка наблюдения) оценивали в динамике изменения клинического статуса, физическую толерантность, эволюцию коронарной и сердечной недостаточности, общеклинические и биохимические анализы крови, общий

анализ мочи оценивались личностные психосоциальные изменения, качество жизни – по результатам Миннесотского, Сиетловского и других опросников.

Репрезентативность распределения клинического материала по группам вмешательства и проспективного наблюдения представляется корректной, продуманной и сомнений не вызывает. Число больных достаточное для получения достоверных результатов и обоснованных выводов.

Использованные автором методы клинико-функционального контроля ишемической и/или постинфарктной дисфункции левого желудочка на этапах развития коронарной и сердечной недостаточности, включая суточное мониторирование ЭКГ, Эхо-КГ, велоэргометрию и тест 6-минутной ходьбы, оценку психологического профиля личности и качества жизни по Миннесотскому, Сиетловскому и другим опросникам, а также лабораторный контроль липидного спектра крови, уровня базальной и постпрандиальной гликемии (с контролем целевого уровня гликемии натощак – по содержанию HbA1c), воспалительного маркера атеросклероза – СРБ, ангиографическая оценка состояния коронарного русла по данным селективной коронарографии – современные, высокоинформативны, обеспечивали возможность получения новых научных знаний по применению прогностических детерминант, позволивших повысить качество диагностики сердечно-сосудистой патологии, улучшить эффективность оригинальных подходов кардиореабилитации с контролируемыми физическими тренировками.

Использованные методы статического анализа современные, позволили установить ряд новых важных научных факторов и положений, имеющих существенную ценность для клинической кардиологии и внутренних болезней.

Научные положения, выносимые на защиту и выводы объективно отражают содержание диссертации, логично вытекают из представленных данных.

4. Значимость полученных результатов исследования для науки и практики

Результаты исследования обосновывают и подтверждают положение о том, что исключительное использование интервенционных высокотехнологичных вмешательств – коронарного шунтирования, эндоваскулярной коронарной реваскуляризации стентированием целевых венечных артерий – совершенно недостаточно. Осуществление «активного подхода» к реабилитации пациента после перенесенного коронарного инцидента несет в себе большие преимущества. Убедительно доказано, что индивидуальные физические тренировки у особой популяции пациентов высокого риска безопасны, эффективны, обеспечивают сокращение и снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, опасных для жизни (легочных тромбоэмболий, тромбозов коронарных артерий, декомпенсированной сердечной недостаточности), существенно улучшая качество жизни, отдаленный прогноз, а также снижая финансовые затраты на лечение этих пациентов.

Особое место в процессе современной кардиореабилитации занимает настоятельная необходимость разработки комплексных программ с широким использованием лекарственной патогенетической терапии, коронарной реваскуляризации и физических упражнений, направленных также на модификацию социального поведения пациентов с высокой мотивацией соблюдения рациональной диеты, контроля веса тела, контроля за уровнем холестерина и глюкозы, отказа от курения.

Важным и перспективным для более широкого использования в кардиологии являются новые научные положения, сформулированные диссертантом, о высокой эффективности лечения острой декомпенсированной сердечной недостаточности с использованием кардио-, вазодилататора нового поколения: селективного митохондриального сенситайзера кальциевых каналов миокардиоцитов в комбинации с миокардиальным антиишемическим цитопротектором (ингибитором β -

окисления свободных жирных кислот) мельдонием дигидратом, которые в течение 12 месячной проспективной обеспечили снижение смертности ($p=0,03$) на 19,6% от сердечно-сосудистых причин, регресс ишемической дисфункции ЛЖ у 72% ($p=0,001$), на 40% ($p=0,001$) уменьшилась потребность в повторной госпитализации в связи с прогрессированием коронарной и сердечной недостаточности.

Разработанный оригинальный алгоритм способа 24-часовой внутривенной инфузии левосимендана с использованием оптимально низкой нагрузочной и поддерживающей доз препарата (в пределах 0,2-0,05 мкг/мин) до достижения желаемого фармакодинамического эффекта представляется важным и перспективным для использования в клинике.

Новыми и оригинальными являются данные, касающиеся эффективности длительного (12 месяцев) профилактического назначения антиатерогенной холестеринснижающей терапии синтетического статина нового поколения розувастатина в сравнительно низкой дозе 10 мг/сут в комбинации с эзетимибом (ингибитором всасывания в кишечнике холестерина) в дозе 10 мг/сут с оценкой их влияния на течение коморбидной сердечно-сосудистой патологии: ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, на фоне умеренно выраженной ХСН II ФК по NYHA.

Диссертантом разработана и впервые в регионе Сибири представлена оригинальная высокоинформативная модель прогнозирования эффективности кардиореабилитации на основе фармако-экономического анализа результатов таковой в особой популяции больных высокого риска, свидетельствующая о высокой экономической обоснованности применения новой фармакоинвазивной технологии коронарной реваскуляризации стентами в комбинации с контролируемыми физическими тренировками.

5. Общая характеристика диссертации

Диссертация Синьковой М.Н. представляет собой законченный труд, в котором полностью достигнуты поставленные цель и задачи исследования. Она изложена в классической форме на 255 страницах машинописного текста

и состоит из введения, обзора литературы, методической главы, 6 глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 87 отечественных и 190 иностранных источников. Работа проиллюстрирована 48 таблицами и 29 рисунками.

Объем исследований, уровень их методического обеспечения высоки, соответствуют конкретно поставленным задачам, объективно вытекают из современного состояния развития научной проблемы, обоснованы специальными подходами ее решения, а также тщательным анализом литературы.

Выводы диссертации убедительно аргументированы и, как следует из практических данных, представленных в соответствующих разделах работы, в публикациях в журналах и изданиях, рекомендованных ВАК РФ и в автореферате, логично обосновываются результатами собственных исследований автора.

Основное содержание работы представлено в 15 публикациях в журналах, рекомендованных ВАК РФ; издана 1 монография для кардиологов, терапевтов и врачей общей практики. Получены 3 патента на изобретения РФ.

6. Рекомендации по использованию результатов исследования и выводов диссертации

Полученные автором новые научные данные, выводы и практические рекомендации о значительном высоком вкладе коморбидной патологии, изучавшейся автором, целесообразно более широко использовать в кардиологии в качестве объективных, надежных критериев оценки прогноза течения и выживаемости больных с коморбидной сердечно-сосудистой и метаболической патологией. А методы лечения и реабилитации, разработанные автором, использовать в практической медицине.

Установленные автором новые научные данные, выводы и практические рекомендации по модифицированию поведенческих личностных факторов в процессе длительных (6 месяцев) физических

тренировок улучшали приверженность пациентов здоровому образу жизни: соблюдение диеты, контролю за весом тела и уровнем АД и ЧСС, контролю за уровнем холестерина и глюкозы в крови, прекращения курения. В целом кардиореабилитация обеспечивала ($p=0,001$) хорошую социальную адаптацию, что целесообразно более широко использовать в клинической практике.

Фармако-экономическая модель прогноза эффективности кардиореабилитации в особой популяции больных высокого риска после перенесенного инфаркта миокарда, коморбидного с СД 2-го типа на фоне ХСН, убедительно свидетельствует об экономической целесообразности применения новой фармакоинвазивной технологии коронарной реваскуляризации стентами в комбинации с физическими тренировками.

Новые научные данные и выводы диссертации необходимо использовать в лекционном материале, на практических занятиях со студентами лечебных факультетов медицинских вузов, с клиническими ординаторами и аспирантами.

Соконсультантом автора диссертации выступает специалист по терапии – д.м.н., профессор Н.И. Тарасов. Его участие в выполнении работы было необходимо, потому что у всех больных острый ИМ развивался на фоне сахарного диабета, а сам ОИМ осложнялся сердечной недостаточностью. Примененные новые методы терапии занимают значительную часть диссертации. Этим обусловлена необходимость консультаций со специалистом по терапии.

Заключение

Диссертация Синьковой М.Н. «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,

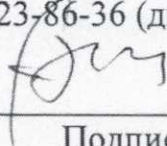
14.01.04 – внутренние болезни, является квалифицированной научно-исследовательской работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится новое решение актуальной научной проблемы кардиологии, касающейся разработки и экономического обоснования высокотехнологичных фармакоинвазивных методов кардиореабилитации с использованием коронарной реваскуляризации стентами в комбинации с контролируемыми физическими тренировками и эффективной, основанной на принципах доказательной медицины, патогенетической медикаментозной терапией общепринятых факторов риска и таких неконвенционных факторов риска, как ожирение, базальная и постпрандиальная гипергликемия, инсулинорезистентность, атерогенная гиперхолестеринемия ЛПНП с дефицитом антиатерогенного ХС-ЛПВП и нарушенным метаболизмом свободных жирных кислот с их β -окислением, рестенозированием стентов. Это обеспечивает повышение эффективности и безопасности кардиореабилитации посредством оптимизации долговременной (12 месяцев) вторичной профилактики прогрессирования ишемического и/или постинфарктного ремоделирования миокарда, а также предотвращения метаболических расстройств, индуцируемых СД 2-го типа, а также посредством физических тренировок целенаправленного фармакологического и психосоматического контроля с использованием селективного сенситайзера кальциевых каналов кардиомиоцитов левосимендана и миокардиального цитопротектора (ингибитора β -окисления свободных жирных кислот) мельдония дигидрата, ω -3-ПНЖК, корректоров гиперхолестеринемии (статины в комбинации с эзетимибом),

Диссертационная работа и отзыв Синьковой Маргариты Николаевны обсуждены и утверждены на заседании сотрудников Отдела реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Протокол № 1 от 22 мая 2017

года и отвечает высоким требованиям, предъявляемым ВАК РФ. Представленная диссертация полностью соответствует всем требованиям к докторским диссертациям п.9 «Положение о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, в редакциях от 21.04.2016 г. №335; от 02.08.2016 г. №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Синькова Маргарита Николаевна заслуживает присвоения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – «Кардиология» и 14.01.04 – внутренние болезни.

Руководитель лаборатории кардиологической реабилитации
Отдела реабилитации и вторичной профилактики сочетанной
патологии ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр
профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук,
профессор

Адрес: 101990, г. Москва, Петроверигский переулок, д.10, стр. 3
Тел. 8 (495) 623-86-36 (дирекция), E: mail: gnicpm@gnicpm.ru



Подпись

Аронов Давид Меерович

Подпись профессора, д.м.н., Аронова Давида Мееровича заверяю:

И.О.Ученого секретаря ФГБУ «Государственный научно-
исследовательский центр профилактической медицины»
Минздрава России, кандидат медицинских наук



Е.А. Поддубская