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. Согласно данным Государственного регистра сахарного диабета (СД) в Российской Федерации (РФ), распространенность 2 типа этого заболевания составляет 2854,6 больных на 100000 взрослого населения или 2,8% от всей численности населения РФ. (Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., 2015 г). Отмечено также, что истинная численность больных сахарным диабетом в нашей стране в 3–4 раза превышает официально зарегистрированную и составляет около 6-7% от общего числа граждан России (IDF Diabetes Atlas, 2013). При этом среди причин смертности пациентов с СД 2 типа ведущие позиции занимает сердечно-сосудистая патология. Сердечная недостаточность (СН), нарушения мозгового кровообращения и инфаркт миокарда (ИМ) являются причиной смерти 50,7% пациентов (Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., 2015 г). В опубликованных 15 лет назад результатах крупного мультинационального исследования дан практически идентичный показатель вклада сердечно – сосудистых заболеваний в смертность у больных СД 2 типа – 52%. (Morris N.J., Wang S.L., Stevens L.K. et al, 2001). Таким образом, можно констатировать, что, несмотря на широкое внедрение современных методов первичной и вторичной профилактики, инвазивных методов лечения острых и хронических форм ИБС и СН значимого прогресса в снижении сердечно – сосудистой смертности пациентов с СД 2 типа в сравнении с таковой в конце прошлого столетия не достигнуто. Учитывая неуклонно возрастающую стоимость современных высокотехнологичных, в том числе инвазивных, методов лечения можно также констатировать снижение экономической эффективности лечения сердечно – сосудистых заболеваний у пациентов с СД 2 типа. Важным аспектом улучшения прогноза пациентов с коморбидной патологией являются немедикаментозные методы кардиореабилитации, прежде всего – дозированные и персонифицированные физические нагрузки, часто недостаточно используемые, особенно учитывая все более возрастающую доступность высоких технологий лечения пациентов. При этом важно правильное сочетание этих двух подходов, с последовательной логистикой пациента (Куимов А.Д., Москаленко И.В., 2014г). Все вышесказанное, безусловно, определяет актуальность проведенного исследования, посвященного различным аспектам повышения эффективности лечения пациентов, в том числе и экономическим. Цель диссертационной работы выражена кратко и ясно. Поставленные для достижения цели задачи составлены в логичной последовательности.

Научная новизна полученных результатов. Приоритетной является сама целевая установка: изучение клинической эффективности негликозидной инотропной стимуляции и миокардиальной цитопротекции в сочетании с эндоваскулярной коронарной реваскуляризацией у больных с СД 2-го типа, перенесших инфаркт миокарда, осложненный острой сердечной недостаточностью. Впервые установлена и научно обоснована возможность использования комбинации селективного сенситайзера кальциевых каналов левосимендана и миокардиального цитопротектора (ингибитора β-окисления свободных жирных кислот) мельдония дигидрата в лечении острой сердечной недостаточности у больных инфарктом миокарда в сочетании с эндоваскулярной коронарной реваскуляризацией миокарда.

Научной новизной является выявленная способность миокардиального цитопротектора мельдония дигидрата снижать количество нарушений сердечного ритма, развивающихся при использовании сенситайзера кальциевых каналов левосимендана у больных инфарктом миокарда, осложненного острой сердечной недостаточностью. Использование комбинации инотропного вазодилататора левосимендана и миокардиального цитопротектора мельдония дигидрата в сочетании с эндоваскулярной коронарной реваскуляризацией в лечении острой сердечной недостаточности у больных, перенесших ИМсПST на фоне СД 2-го типа, обеспечивает в течение 12 месяцев снижение летальности на 19,6% (p = 0,03). Кроме того указанный лечебный комплекс инициирует регресс ишемической дисфункции ЛЖ у 71,9% (p = 0,001) пациентов, предотвращает на 19% (p = 0,04) вероятность рецидивов ИМ и уменьшает необходимость повторных госпитализаций, связанных с прогрессированием ХСН, на 40% (p = 0,001). Анализ выживаемости по Каплану-Майеру при использовании комбинации левосимендана и мельдония дигидрата в лечении острой сердечной недостаточности, вызванной ИМсПST, продемонстрировал существенное снижение (ОШ 0,219 (95% ДИ: 0,043 – 1,117), p = 0,036) годовой кумулятивной вероятности неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Впервые показан клинический эффект длительной (12 месяцев) профилактической терапии препаратом ω-3-ПНЖК для вторичной профилактики развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений и летальности у больных инфарктом миокарда, коморбидного с СД 2-го типа, после проведения первичного ЧКВ на инфаркт-связанной коронарной артерии на фоне многососудистого стенозирующего коронарного атеросклероза. Анализ физической толерантности с использованием теста 6-минутной ходьбы показал существенное улучшение таковой у пациентов длительно принимавших ω-3-ПНЖК. Дистанция ходьбы возросла с 166,2 до 336,5 метров, что в среднем на 12,3% (p = 0,034) больше, чем в группе стандартной медикаментозной терапии: пройденное расстояние в ней составило 295,2 метра (p = 0,038). Полученные результаты свидетельствуют о безусловной пользе и перспективности применения ω-3-ПНЖК в комплексной патогенетической терапии больных ИМ,

коморбидных с СД 2-го типа, после перенесенной эндоваскулярной реваскуляризации миокарда, относящихся к особой когорте пациентов с высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и летальности. Учитывая исходно более неблагоприятный прогноз у пациентов, перенесших ИМ на фоне СД 2-го типа, целесообразность использования ω-3-ПНЖК становится очевидной. При этом реализация антиаритмических и антиишемических плейотропных эффектов этого класса препаратов особенно актуальна (при раннем его назначении) в острой стадии инфаркта миокарда.

В исследовании впервые дана оценка эффективности 12-месячной профилактической антиатерогенной липидкорригирующей терапии при использовании комбинации синтетического статина нового поколения (розувастатина) и селективного ингибитора абсорбции холестерина в кишечнике (эзетимиба) на течение коморбидной патологии: ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа на фоне умерено выраженной ХСН II ФК по NYHA. Кроме положительного влияния на липидный спектр крови установлены плейотропные эффекты указанной комбинации лекарственных препаратов. Это проявляется в стабилизации коронарного кровообращения, в регрессе сердечной недостаточности, увеличении физической толерантности и улучшении качества жизни и, что немаловажно для этого контингента, отсутствием отрицательного влияния на метаболизм глюкозы.

Впервые разработана модель кардиореабилитации с использованием препаратов ω-3-ПНЖК и контролируемых физических тренировок, проведен анализ ее клинико-экономической эффективности в особой популяции больных высокого сердечно-сосудистого риска при ИБС, коморбидной с СД 2-го типа, которая свидетельствует о высокой экономической обоснованности применения инновационных технологий в кардиореабилитологии с контролируемыми физическими тренировками. Использование предложенной программы кардиореабилитации в сопровождении индивидуализированных контролируемых физических тренировок обеспечивало регресс в 85,7% ($p = 0,001$) случаев исходно повышенного уровня тревоги, депрессии и общей астении. Улучшение качества жизни и психологического состояния пациентов сопровождалось выраженным ($p = 0,001$) антиишемическим эффектом: снижением частоты и тяжести стенокардии в 2,8 раза, суточной и недельной потребности в нитроглицерине в 3 раза; физическая толерантность возрастала на 54,8% ($p = 0,001$) по сравнению с 20,5% с группой без физических тренировок. Позитивное влияние на углеводный обмен проявилось регрессом на 12,2% гипергликемии и на 22,9% ($p = 0,001$) гипертриглицеридемии.

Длительная вторичная профилактика атерогенной дислипидемии у больных ИБС с ишемической дисфункцией миокарда ЛЖ, с умеренными (в пределах II ФК по NYHA) клиническими проявлениями сердечной недостаточности, ассоциированными с СД 2-го типа, с использованием синтетических холестеринснижающих препаратов нового поколения –

розувастатина в средней дозе 10 мг/сут и эзетимиба в дозе 10 мг/сут – в течение 12 месяцев обеспечивала регресс ишемической дисфункции миокарда ЛЖ у 85,7% пациентов на комбинированной терапии розувастатином с эзетимибом по сравнению с 80% у пациентов на монотерапии розувастатином. Повторные госпитализации, обусловленные прогрессированием коронарной и сердечной недостаточности, составили соответственно 5,7 и 14,4% (p = 0,05). Целевые уровни ХС ЛПНП 1,84±0,5 ммоль/л достигались (p = 0,05) к 12 месяцам профилактической терапии в группе розувастатина в комбинации с эзетимибом по сравнению с уровнем ХС ЛПНП 2,39±0,8ммоль/л (p = 0,05) в группе, получавшей монотерапию розувастатином.

Показаны преимущества такой инновационной кардиореабилитации, обеспечивающей по показателю «затраты – эффективность» качество жизни и прогноз. Улучшение суммарного экономического эффекта было связано с уменьшением числа назначаемых антиишемических и других лекарственных средств, снижением расходов на повторную госпитализацию и длительность пребывания в клинике, затрат на работу медицинского персонала, что позволяет совершенствовать реабилитацию в условиях амбулаторно-поликлинической службы системы здравоохранения. Установлено, что суммарная стоимость лечения пациентов при назначении им дополнительного лечения в рамках программы комплексной реабилитации в сравнении с таковой при использовании оптимального стандартного подхода снижается в 3 раза.

Степень обоснованности и достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Достоверность результатов диссертационного работы подтверждается достаточным количеством клинических наблюдений с использованием современных методов исследования. Объем используемого клинического материала достаточный для проведения анализа достаточной статистической мощности. Выводы диссертационной работы убедительно аргументированы и обоснованы результатами собственных исследований автора. Основные положения работы были представлены и обсуждены на 13 Российских и международных форумах. По теме диссертации опубликована 41 научная работа, в том числе 15 статей – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук. Содержание автореферата и публикаций соответствуют материалам диссертации.

Значимость полученных результатов для науки и практики. Результаты, полученные в диссертационном исследовании М.Н. Синьковой, имеют несомненную практическую значимость и могут быть использованы в клинической практике. Прежде всего, автором разработан алгоритм комплексного подхода к реабилитации больных ИБС на фоне СД 2-го типа на стационарном и амбулаторном этапе, что позволяет улучшить отдаленный прогноз и улучшить качество жизни в ближайшем и отдаленном периоде наблюдения. У пациентов с тяжелой постинфарктной дисфункцией

миокарда ЛЖ, отягощенной острой сердечной недостаточностью, после успешно выполненной коронарной реваскуляризации для эффективной вторичной профилактики ишемического ремоделирования ЛЖ способом выбора является рациональное использование антиишемического цитопротектора кардиомиоцитов мельдония дигидрата в дозе 1000 мг/сут в 10 мл раствора в/в однократно в сутки в течение 10 дней.

Для обеспечения эффективной вторичной профилактики ишемической дисфункции миокарда, ассоциированной с СД 2-го типа, в особой когорте больных с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений после перенесенного стентирования КА длительное (12 месяцев) назначение ω-3-ПНЖК в суточной дозе 1000 мг в дополнение к стандартной терапии эффективно у большинства пациентов и обеспечивает возрастание физической толерантности и улучшения отдаленного прогноза.

Больным, перенесшим ИМ, ассоциированным с умеренными клиническими проявлениями сердечной недостаточности и высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений, для купирования тревожно-депрессивной симптоматики, проявлений общей и физической астении следует проводить комплексную кардиореабилитацию с использованием оригинальной программы индивидуализированных физических тренировок, обеспечивающей улучшение качества жизни и отдаленного прогноза. Использование синтетических холестеринснижающих препаратов нового поколения – розувастатина в дозе 10 мг/сут в комбинации с эзетимибом в дозе 10 мг/сут – обеспечивает в течение 12-ти месячной терапии эффективную вторичную профилактику атерогенной дислипидемии с достижением целевого уровня ХС ЛПНП у больных ИБС с ишемической дисфункцией миокарда, с умеренными клиническими проявлениями сердечной недостаточности (в пределах II ФК ХСН по NYHA). Таким образом, реализация в клинической практике результатов работы позволит у пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией сохранить им приемлемый уровень качества жизни и предотвратить нежелательные сердечно-сосудистые события.

Общая оценка диссертации. Диссертационная работа Синьковой М.Н. представляет собой законченный труд, итогом которого явилось решение поставленных задач и достижение цели исследования. Работа изложена в классической форме на 255 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики обследованных больных и методов исследования, результатов собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержит 48 таблиц и 29 рисунков.

Первая глава традиционно посвящена анализу литературных данных, описывающих с позиций доказательной медицины актуальность проблемы. Предоставлены овременные аспекты эпидемиологии, патогенеза и особенностей клинического течения ХСН, оценена роль сахарного диабета как важнейшего фактора риска развития

неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, описаны особенности клинического развития коронарной и сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с СД 2-го типа. Констатирована крайне высокая и продолжающая возрастать распространенность этой коморбидной патологии среди населения как России, так и других стран. Показано, что СД 2-го типа самым неблагоприятным образом модифицирует течение основного патологического процесса - атеросклероза, существенно пессимизирует качество жизни и прогноз таких пациентов. Представлены имеющиеся возможности и перспективы современного лечения, в том числе инотропной терапии, эндоваскулярной коронарной реваскуляризации у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. Описаны инновационные технологии кардиосоматической реабилитации и вторичной медикаментозной терапии больных с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью, а также возможности повышения её эффективности, в том числе с использованием использованием длительных физических тренировок . Таким образом, автор в первой главе представляет актуальность решаемых задач, используя современные данные о распространенности коморбидной патологии, имеющиеся достижения, а также нерешенные задачи и перспективы их решения на всех этапах сердечно – сосудистого континуума, манифестирующих на фоне нарушенного углеводного обмена, являющегося, с точки зрения современных представлений, сосудистой патологией.

Во второй главе описываются материалы и методы проведенного исследования. Автором включено в исследование 576 больных ишемической болезнью сердца, в том числе 308 пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, перенесших первичное чрескожное коронарное вмешательство. Одним из критериев включения в исследование являлось наличие коморбидной патологии, а именно СД 2-го типа. В дебюте исследования автором проанализированы клинико-демографические особенности течения ИБС после перенесенного ИМ, ассоциированного с СД 2-го типа. Полученные данные о неблагоприятном течении и прогнозе заболевания пациентов в сравнении с таковыми без сопутствующего СД 2 типа, оказались вполне репрезентативными и согласующимися с результатами, полученными при изучении неблагоприятного вклада коморбидной патологии (СД 2-го типа) в других солидных исследованиях, в частности, с Фрамингемским исследованием и с результатами регистра UKPDS. Особенностями авторского анализа явилось широкое внедрение высокотехнологичных процедур и препаратов в лечение пациентов, не приведшее, к сожалению, к нивелированию неблагоприятного вклада СД 2 типа в течение ИБС.

В соответствии с задачами исследования были сформировано пять клинически однородных групп пациентов. В первую группу (n=101) вошли

пациенты после первичного чрескожного коронарного вмешательства по поводу острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST, II-III класса по классификации Killip, осложненного клиникой острой сердечной недостаточности. Вторую группу (n= 207) составили пациенты, перенесшие первичное чрескожное коронарное вмешательство на симптом – зависимом коронарном сосуде при развитии ИМ на фоне многососудистого поражения коронарного русла. В третью (n=88) и четвертую (n=70) группы были включены пациенты, страдающие хронической сердечной недостаточностью. Наконец, пятую группу пациентов (n=110) составили больные хронической сердечной недостаточностью после перенесенного инфаркта миокарда. Набор групп пациентов проведен методом простой рандомизации, каждое исследование включало в себя проспективный 12 месячный анализ жестких, в т.ч. комбинированных, и суррогатных конечных точек. Корме того, анализ для каждой группы пациентов дополнен иллюстрированными клиническими примерами.

В первой группе пациентов изучалась эффективность и безопасность негликозидной иннотропной стимуляции миокарда левосименданом в комбинации с антиишемическим цитопротектором мельдонием дигидратом. Показана безопасность, а также благоприятное влияние на прогноз, параметры внутрисердечной гемодинамики пациентов, рассчитана математическая модель прогнозирования развития неблагоприятных исходов у больных ИМ на фоне применения комбинированной терапии левосименданом и мельдония дигидратом.

Во второй группе изучены клинические эффекты использования препарата ω-3-ПНЖК. Показано достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности за счет снижения высокого риска внезапной смерти, обусловленного фатальными нарушениями ритма сердца. Также отмечено улучшение фракции выброса и улучшение физической толерантности при применении препарата.

В третьей группе проведена оценка влияния контролируемых физических тренировок на показатели качества жизни больных хронической сердечной недостаточностью, ассоциированной с СД 2-го типа. Выполнение пациентами физических тренировок сопровождалось достоверным увеличением на дистанции 6-минутной ходьбы, улучшением показателей липидного спектра крови, а также уменьшением тревожно-депрессивной симптоматики, сопровождающейся как улучшением сна и снижением показателя уровня астении

Использование комбинированной (розувастатин и эзетимиб) гиполипидемической терапии у больных с умеренной хронической сердечной недостаточностью II ФК (по NYHA) у пациентов четвертой группы ассоциировалось со снижением в крови уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и С-реактивного белка, уменьшением количества госпитализаций, обусловленных заболеваниями сердечно-сосудистой системы

В пятой группе изучалась клинико-экономическая эффективность комплексной модели кардиореабилитации больных хронической сердечной недостаточностью перенесших инфаркт миокарда на фоне сахарного диабета 2-го типа использованием физических тренировок в комбинации с патогенетической медикаментозной терапией включающей в себя дополнительное использование препарата ω-3-ПНЖК. Показаны не только благоприятные клинические эффекты такой терапии, но и практически трехкратное уменьшение общие затраты на медицинское обслуживание таких пациентов.

Диссертационная работа и автореферат оформлены в соответствии с современными требованиями, написаны литературным языком.

Принципиальных замечаний к работе нет. Вместе с тем, имеются ряд вопросов не принципиального характера, носящих дискуссионный характер и не влияющих на общую оценку работы:

1. Чем обусловлен выбор в качестве цитопротектора мельдония дигидрата и в чем Вы видите его преимущество именно для пациентов с СД 2 типа?
2. Объясните механизм взаимоусиления эффекта инотропной стимуляции и миокардиальной цитопротекции.
3. Чем обусловлен выбор эзетимиба в качестве дополнительного препарата (учитывая, что применение фибратов, возможно, более перспективно у пациентов с СД 2 типа) ?
4. Каким Вам видится механизм реализации системного плейотропного противовоспалительного эффекта эзетимиба – ингибитора кишечного всасывания холестерина, выразившийся в снижении уровня С – реактивного белка? Каковы, на ваш взгляд, основные механизмы улучшения психологического состояния и липидного спектра пациентов при проведении физических тренировок?

Заключение

Диссертационная работа Синьковой Маргариты Николаевны «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, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, результаты которой имеют существенное значение для современно кардиологии и внутренних болезней. В исследовании Синьковой Маргариты Николаевны решена важная научная проблема кардиологии и внутренних болезней по разработке новых методов кардиореабилитации и обоснованию их экономической целесообразности у больных ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2-го типа, осложненного сердечной недостаточностью. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости,

достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Синьковой Маргариты Николаевны соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (утв. постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013, № 842, в редакциях от 21.04.2016 г. №335; от 02.08.2016 г. № 748) ВАК Минобрнауки России, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор – Синькова Маргарита Николаевна – заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.05 – кардиология и 14.01.04 – внутренние болезни.

Официальный оппонент:

доктор мед. наук, профессор,
профессор кафедры госпитальной терапии с
курсом физической реабилитации и спортивной
медицины Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Сибирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Георгий Эдинович Черногорюк

634050, г.Томск, Московский тракт, 2
Тел. 901 101 17 70
chernogoryuk@yandex.ru

21.08.2017

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Проректор по учебной работе
С.В. Логвинов
21 08 2017