

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. М.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Новиковой Нины Александровны на диссертацию Миленькиной Софьи Григорьевны «Десятилетний опыт клинического применения тромболитического препарата пулолаза при инфаркте миокарда», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 Кардиология

### Актуальность темы исследования

Несмотря на быстрое развитие различных подходов к лечению заболеваний сердечно-сосудистой системы, медицинское сообщество по-прежнему вынуждено признавать, что именно эти заболевания остаются ведущей причиной смертности во всем мире. Количество госпитализаций по поводу острого инфаркта миокарда и в мире, и в России остается стабильно высоким. Основным методом лечения инфаркта миокарда является максимально быстрое восстановление кровотока по инфаркт-связанной артерии. С этой целью проводятся первичные чрескожные коронарные вмешательства или тромболитическая терапия. При этом в рекомендациях по лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST подчеркивается, что время до реперфузии считается одним из ключевых факторов, определяющих исход заболевания. Основным требованием к выбору первичного ЧКВ как метода реперфузии является соблюдение времени от первого медицинского контакта до открытия коронарной артерии менее 120 минут. Это условие выполнимо в странах с небольшой территорией и высокой плотностью населения. Однако в таких странах, как Россия, имеющих огромные территории и районы с низкой плотностью населения, достижение

целевого времени от первого медицинского контакта до открытия коронарной артерии менее 120 минут недостижимо. В случаях, когда в заданный временной период уложиться не удастся, самым быстрым методом реперфузии может стать тромболитическая терапия с последующей транспортировкой пациента в рентгенэндоваскулярную операционную. Поэтому в рекомендациях предусмотрено использование фармако-инвазивного подхода: раннего (догоспитального) тромболитического с последующей коронарографией и, при необходимости, ЧКВ.

В отечественной кардиологической практике тромболитическая терапия была актуализирована после публикации статьи Е.И. Чазовым в 1976 году о применении средств для лизиса тромба. Впоследствии сам подход к тромболитическому, показания к нему, последовательность действий и их предпочтительные временные интервалы обсуждались и изменялись, а также появлялись новые поколения тромболитических средств. Выбор тромболитического препарата, применяемого при фармакоинвазивной стратегии, может быть определён особенностями оснащения бригад скорой медицинской помощи, экономическими, политическими и прочими локальными условиями. В 2000 году в Российской Федерации был зарегистрирован тромболитический препарат рекомбинантная проурокиназа (пууролаза), разработанный в Российском кардиологическом научно-производственном комплексе МЗ РФ. На сегодняшний день в специализированной литературе отсутствуют сообщения об опыте использования отечественного препарата рекомбинантная проурокиназа при инфаркте миокарда с подъёмом сегмента ST на догоспитальном этапе, в рамках фармако-инвазивного подхода, а также отдалённых результатах его применения.

Таким образом, определение клинической эффективности и отдалённых результатов лечения инфаркта миокарда тромболитическим препаратом рекомбинантная проурокиназа является актуальным.

## **Научная новизна исследования**

В представленной автором работе впервые проведена сравнительная оценка клинической эффективности тромболитической терапии рекомбинантной проурокиназой и стрептокиназой на большом объеме данных за десятилетний период их применения. Оценена эффективность и безопасность использования препарата на догоспитальном этапе и в рамках фармако-инвазивного подхода. Проведено сравнение отдаленных результатов лечения инфаркта миокарда с применением фармако-инвазивной стратегии с пууролазой и первичных чрескожных коронарных вмешательств в течение 5 лет, которое показало сопоставимую эффективность и безопасность фармако-инвазивной стратегии и первичного ЧКВ.

## **Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации**

Полученные результаты основаны на анализе результатов терапии большого количества пациентов, получивших лечение инфаркта миокарда в условиях специализированного стационара в рекомендованные сроки. Сравнение результатов применения тромболитических препаратов на догоспитальном и госпитальном этапах проведено у 2478 пациентов за 10-летний временной период, 1449 из них получили тромболитический препарат пууролаза, 1029 – стрептокиназу. Изучение отдалённого периода после лечения инфаркта миокарда в период до 5 лет основано на 1157 клинических случаях, из них у 601 пациента была применена фармако-инвазивная стратегия лечения с применением рекомбинантной проурокиназы и у 556 пациентов -первичное чрескожное коронарное вмешательство.

В рамках работы была проведена ретроспективная оценка лечения инфаркта миокарда на догоспитальном и госпитальном этапе с последующим наблюдением пациентов в сроки до 5 лет после перенесенного острого

коронарного события. Обработка полученных данных проведена с помощью глубокого и тщательного статистического анализа.

Полученные результаты были озвучены на всероссийских и международных конференциях, а также опубликованы в рецензируемых научных изданиях, в том числе, из перечня рекомендуемых ВАК. Выводы и практические рекомендации можно считать научно обоснованными.

### **Практическая значимость исследования**

Диссертационная работа представляет собой законченный научный труд, в котором детально изучен опыт применения рекомбинантной проурокиназы при догоспитальном тромболизе и при фармако-инвазивном подходе, предусмотренном в российских и иностранных рекомендациях по лечению инфаркта миокарда. Полученные данные позволяют убедительно утверждать, что применение отечественного тромболитического препарата пулолазы при выборе фармако-инвазивной стратегии как способа лечения инфаркта миокарда является обоснованным, эффективным и относительно безопасным на до- и госпитальном этапе, а также сопоставимым по отдаленным результатам с первичным чрескожным коронарным вмешательством.

### **Содержание работы**

Диссертация изложена на 118 страницах машинописного текста по традиционной схеме и состоит из введения, четырёх глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 164 источника, из которых 119 – иностранных авторов, 45 – отечественных. Представленный материал иллюстрирован 22 рисунками и 17 таблицами.

### **Первая глава «Обзор литературы»**

Обзор литературы представляет собой изучение истории развития, патогенетических принципов реперфузионной терапии инфаркта, описывает современное состояние проблемы. Подробно изложены позиции

отечественных и зарубежных кардиологических сообществ и данных крупных исследований и регистров по изучению и применению подходов к реперфузионной терапии острого инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST, ограничениям по возможностям выполнения своевременного первичного чрескожного коронарного вмешательства в рекомендованные сроки, а также с определёнными аргументами рациональности применения фармакоинвазивной стратегии в случае, если выполнение первичного ЧКВ в рекомендованные сроки не представляется возможным. Подробно представлены сведения о тромболитических препаратах отечественного и зарубежного производства. Данная глава представлена на 33 страницах, что представляется несколько избыточным для общего объёма работы.

### **Вторая глава «Материалы и методы исследования»**

Вторая глава представляет дизайн и план работы, описывает клинические характеристики больных, включенных в исследование, критерии включения и исключения из исследования. Автор представляет подробное описание методов оценки достижения коронарной реперфузии, в том числе, прямых и косвенных, а также прочих методов обследования пациента, выполненных больным, включенным в исследование. В данной главе представлены характеристики современных методов статистического анализа, применимого для большого объема данных. Глава представлена на 18 страницах. Хотелось бы увидеть в этой главе характеристику исследования (ретроспективное, одноцентровое, сравнительное и т.д.)

### **Третья глава «Результаты исследований»**

Структура главы представляет собой описание исходных характеристик участников исследования, в том числе, данные по догоспитальному и госпитальному началу тромболитической терапии, описание сопутствующей медикаментозной терапии, сводные данные по обоснованности назначения тромболитической терапии, сравнительную оценку эффективности

тромболитической терапии пуролазой и стрептокиназой по косвенным критериям реперфузии (ЭКГ-данным) и прямым критериям (данным коронарографии); оценку безопасности проведения тромболитической терапии по частоте кровотечений, геморрагического инсульта, аллергическим реакциям. В данной главе приведен также клинический случай повторного введения рекомбинантной проурокиназы. Глава включает обобщенную оценку отдаленных результатов тромболитической терапии, а также сравнительную оценку фармакоинвазивной стратегии с пуролазой и первичного чрескожного коронарного вмешательства, в том числе, отдалённые исходы в исследуемых группах. Данные основаны на статистическом анализе выживаемости и причин летальности, также изучены факторы, влияющие на отдалённый прогноз.

#### **Четвёртая глава «Обсуждение результатов»**

В данной главе анализируются полученные в результате проведенной работы данные в сравнении с другими подобными по принципу исследованиями, сопоставлены данные настоящей работы и материалы отечественных и иностранных исследований по рассматриваемой проблематике. Раздел позволяет оценить настоящую работу как законченное исследование, посвященное решению актуальной научно-практической задачи, особенно актуальной в условиях возможных эпидемиологических, логистических, социально-экономических ограничений, с которыми практическому здравоохранению приходилось сталкиваться в последние годы. Данная глава представлена на 9 страницах.

Диссертационная работа завершается четырьмя выводами, которые логично вытекают из полученных результатов и соответствуют поставленным задачам. На основании полученных данных чётко сформулированы практические рекомендации.

Результаты диссертации освещены в литературе в соответствии с требованиями ВАК. По теме диссертации автором опубликовано 10 научных работ, а том числе 3 статьи в научно-рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ.

Однако обращает внимание ряд аспектов, не носящих принципиального характера и не влияющих на общую положительную оценку работы, в том числе: ретроспективный характер исследования с глубиной поиска 10 лет и различающиеся по годам интенсивности использования тромболитической терапии с применением стрептокиназы и пулолазы. Тем не менее, данные ограничения были корректно указаны автором, и в главе 4 они получили достаточные по убедительности разъяснения. В процессе изучения работы возникло несколько вопросов:

1. Могло ли большее количество больных с догоспитальным тромболизисом в группе пулолазы повлиять на результаты?
2. Какие показатели учитывались при проведении регрессионного анализа Кокса для выявления факторов риска неблагоприятного прогноза и почему?

Принципиальных замечаний по содержанию, стилю изложения, статистическим результатам и оформлению диссертации нет.

### **Заключение**

Диссертация Миленькиной С.Г. на тему «Десятилетний опыт клинического применения тромболитического препарата пулолаза при инфаркте миокарда», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности – 3.1.20. – Кардиология, полностью соответствует специальности «Кардиология» и является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной задачи – оценки клинической эффективности и отдаленных

результатов лечения больных инфарктом миокарда отечественным тромболитиком рекомбинантной проурокиназой.

Научная и практическая значимость работы и её новизна позволяют сделать вывод о том, что диссертация Миленькиной С.Г. на тему «Десятилетний опыт клинического применения тромболитического препарата пуролаза при инфаркте миокарда» соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г №842, в редакции от 25.01.2024 г, предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор Миленькина Софья Григорьевна достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология

### **Официальный оппонент**

Доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. М.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

**Н.А. Новикова**



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991 г. Москва, ГСП-1, ул. Трубецкая, д. 8, стр.2

Телефон 8 495 609 14 00, e-mail: [rectorat@staff.sechenov.ru](mailto:rectorat@staff.sechenov.ru)