

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Якушина Сергея Степановича, заведующего кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России на диссертацию Миленькиной Софьи Григорьевны «Десятилетний опыт клинического применения тромболитического препарата пууролаза при инфаркте миокарда», представленную в диссертационный совет 21.1.029.02 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология

Актуальность темы выполненной работы. Тема исследования представляется актуальной. Инфаркт миокарда, несмотря на значительный прогресс в его лечении, по-прежнему является одной из ведущих причин инвалидизации и смертности. Адекватная диагностика и лечение инфаркта миокарда стабильно обсуждаются и нередко доминируют при рассмотрении актуальных вопросов кардиологии на отечественных и международных форумах специалистов. Эволюция лечения острого инфаркта миокарда в настоящее время базируется на следующих принципах: этапность и скорость оказания специализированной медицинской помощи, восстановление коронарного кровотока. Восстановление коронарного кровотока в настоящий момент может быть осуществлено путем проведения первичного чрескожного коронарного вмешательства или с применением фармакоинвазивной стратегии, когда на первом этапе реперфузионной терапии применяют тромболитический препарат, а впоследствии выполняют пациенту чрескожное коронарное вмешательство. Известно, что создание фармакологических

средств, способствующих тромболизису, имело процессивное развитие. При этом, оценка эффективности тех или иных препаратов, используемых в клинической практике, в настоящее время продолжает дискутироваться. Одним из значимых достижений отечественной клинической кардиологии явилась разработка и внедрение в клиническую практику рекомбинантной проурокиназы (пуролазы), которая была создана под руководством академика Е.И. Чазова. Результаты применения препарата на значительном клиническом материале к настоящему времени освящены недостаточно. Оригинальным аспектом диссертационной работы является оценка десятилетнего опыта применения пулолазы в сравнении со стрептокиназой, а что еще более значимо – оценка отдаленных результатов фармакоинвазивной стратегии с пулолазой в сравнении с передовой технологией лечения – первичным чрескожным коронарным вмешательством при остром инфаркте миокарда.

Автором поставлена цель определить клиническую эффективность и отдаленные результаты лечения инфаркта миокарда тромболитическим препаратом третьего поколения отечественного производства - пулолазой. Сформулировав в качестве задач проведение сравнительного анализа десятилетнего опыта применения тромболизиса пулолазой и стрептокиназой как на догоспитальном, так и на стационарном этапе, автор выполнила сравнительный анализ использованных препаратов по частоте развития осложнений, по оценке эффективности фармакоинвазивной стратегии с применением рекомбинантной проурокиназы и отдаленных результатов после фармакоинвазивного подхода с использованием тромболизиса пулолазой в сравнении с первичным чрескожным коронарным вмешательством.

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе, 3 - в рецензируемых научных изданиях, рецензируемых ВАК, и представлено в виде докладов на российских и международных кардиологических конференциях и конгрессах.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций Достоверность исследования

основана на применении современных статистических методов обработки для больших групп наблюдений, которые составили: 1449 пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST с применением тромболизиса пуролазой и 1029 пациентов с применением стрептокиназы в группе сравнения при оценке догоспитального и госпитального периодов; в работу также включены 601 пациент после фармакоинвазивной стратегии с пуролазой и 556 после первичного чрескожного коронарного вмешательства (в группе сравнения) при оценке отдаленного пятилетнего периода.

Такие большие по объему клинические группы при десятилетнем периоде наблюдений другими авторами исследований до настоящего времени по данному препарату не сравнивались, что представляется значительным вкладом в формирование общей базы данных по вопросу реперфузионной терапии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.

После обсуждения полученных результатов исследования автор логично приходит к конкретным и обоснованным выводам, находящимися в прямом соответствии с поставленными задачам. Практические рекомендации сформулированы на основе полученных выводов.

Научная новизна и значимость полученных результатов исследования состоят в том, что впервые было проведено исследование отечественного тромболитического препарата третьего поколения рекомбинантной проурокиназы (пуролазы) с глубиной поиска до 10 лет с последующим сравнением отдаленных результатов с первичным чрескожным коронарным вмешательством при инфаркте миокарда. Значимость и достоверность полученных автором диссертации результатов основана на квалифицированном отборе обширного клинического материала, накопленного в специализированном кардиологическом центре, с последующей статистической обработкой современными методами анализа.

Содержание диссертации и ее общая характеристика. Диссертация написана в классическом стиле по традиционной схеме, состоит из введения, 4 клинических глав, выводов, практических рекомендаций и списка

литературы из 164 источников, 119 из которых – зарубежные. Диссертация изложена на 118 страницах печатного текста компьютерной вёрстки, с 17 таблицами, 22 рисунками и клиническим примером.

В своём диссертационном исследовании С.Г. Миленкина выносит на защиту следующие положения: пуролаза при инфаркте миокарда является эффективным тромболитическим средством, превосходящим по эффективности стрептокиназу; пуролаза является относительно безопасным тромболитическим препаратом по результатам ближайших и отдалённых результатов ее применения; фармакоинвазивная стратегия с пуролазой при инфаркте миокарда может быть сравнена по отдалённым результатам в срок до 5 лет с первичным чрескожным коронарным вмешательством. Для защиты данных положений автором были сформулированы четыре задачи на основе изучения десятилетнего опыта применения тромболитической терапии пуролазой и стрептокиназой, анализа безопасности по частоте развития осложнений в госпитальном периоде, оценки эффективности фармакоинвазивной стратегии с пуролазой и стрептокиназой и изучения отдалённых результатов лечения после тромболитизиса с пуролазой в сравнении с первичным чрескожным коронарным вмешательством. В четырех главах собственных исследований автор последовательно, этапно и логично изучает поставленные вопросы в соответствии с задачами исследования.

Введение. Во введении соискатель подробно отразила актуальность, научную новизну и практическую значимость диссертации.

Первая глава (обзор литературы) оценивает современное состояние проблемы лечения инфаркта миокарда в РФ и за рубежом, а также патогенетические принципы лечения инфаркта миокарда, приведены сведения о представителях трех поколений тромболитических препаратов и их включениях в действующие клинические рекомендации; представлено современное состояние проблемы применения фармакоинвазивной стратегии лечения инфаркта миокарда, в том числе и значимые аспекты, влияющие на ее востребованность в ряде экономических, технических, логистических

обстоятельств.

Вторая глава отражает основные характеристики материала и методов исследования, в том числе дизайн и план работы, методы инструментальной диагностики и оценки эффективности коронарной реперфузии, применяемые у исследуемых групп, а также данные о проведенном статистическом анализе сформированной базы.

В третьей главе автор приводит результаты собственных исследований по сравнительной оценке применения тромболизиса пулолазой и стрептокиназой на догоспитальном этапе, где пулолаза показала себя как более эффективный в достижении реперфузии инфарктсвязанной артерии тромболитик в сравнении со стрептокиназой (72,1% эффективности по данным КАГ против 54,4%, соответственно). Проведена оценка безопасности выполнения тромболитической терапии исследуемыми препаратами при инфаркте миокарда, в рамках которой пулолаза продемонстрировала более высокий профиль безопасности по частоте развития кровотечений, а также оценены отдаленные результаты применения фармакоинвазивной стратегии в сравнении с первичным чрескожным коронарным вмешательством. Автор убедительно показала на статистически достоверном материале, что отдаленные результаты фармакоинвазивной стратегии с рекомбинантной проурокиназой могут сравниваться с первичным чрескожным коронарным вмешательством.

Стоит указать, что стрептокиназа в настоящее время не относится к востребованным препаратам в ряде развитых стран, являясь представителем первого поколения тромболитических средств. Тем не менее, стрептокиназа присутствует в отечественных клинических рекомендациях, применяется в странах с большой численностью населения, например, Индия и Китай, и по до настоящего времени ей посвящено большое количество научных публикаций. Безусловно, интерес может представлять сравнение пулолазы с препаратами более современными, например, тенектеплазой, альтеплазой или фортелизином по аналогичной схеме.

Четвертая глава, обсуждение полученных результатов, представляет собой сопоставление полученных данных с уже опубликованными отечественными и зарубежными исследованиями и публикациями с аналогичным дизайном. Также в данном разделе автор касается ограничений работы, представляя аргументированные комментарии по каждому из затронутых пунктов. Глава написана последовательно и способствует итоговому целостному восприятию работы как законченного научного труда.

Личный вклад автора. Автор разработала план исследования, провела сбор и анализ литературы по заданной теме, самостоятельно осуществляла формирование базы наблюдений, в том числе, ретроспективный анализ клинического материала отдела неотложной кардиологии с глубиной поиска 10 лет, проводила сбор данных и анализ полученной базы на предмет оценки отдаленных результатов лечения; проводила статистическую обработку полученных результатов, обобщила весь полученный материал, в результате чего опубликовала достаточное количество печатных работ по теме диссертации, а также основные положения публично озвучила на отечественных и международных конгрессах.

Принципиальных замечаний по структуре диссертации, методам, содержанию работы и изложению полученных результатов нет.

Представляется целесообразным внесение в самостоятельный вывод в контексте 4 задачи по оценке отдаленных результатов, установление факторов, влияющих на отдаленный прогноз у больных, перенесших ИМпСТ с применением пулолазы? Третья практическая рекомендация по мероприятиям обоснована в материалах диссертации и автореферата, однако отсутствует в задачах и выводах.

Указанные выше замечания, также как и встречающиеся в работе стилистические погрешности и опечатки являются не принципиальными и не влияют на ее научно-практическую ценность.

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, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи по оценке клинической эффективности и отдаленных результатов лечения больных инфарктом миокарда отечественным препаратом рекомбинантной проурокиназой на убедительном по объёму и качеству клиническом материале, что имеет значение для развития кардиологии в части лечения острого инфаркта миокарда как одного из наиболее значимых сердечно-сосудистых заболеваний.

Диссертация обладает внутренним единством, построена логично, задачи решены и отражены в соответствующих разделах работы, из их решения следуют обоснованные и логичные выводы. Диссертация содержит научные результаты, соответствующие положениям, выдвигаемым на защиту. Личный вклад автора диссертации в науку отражён в десяти публикациях и доложен на отечественных и международных профильных конгрессах и съездах.

Практическое использование полученных автором диссертации научных результатов реализованы в работе специализированного научного лечебного центра, где концентрируются профильные пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Приведённые автором результаты и выводы являются аргументированным анализом большого клинического материала, статистически достоверно подтверждены и приведены с корректной степенью оценки в сравнении с первичным чрескожным коронарным вмешательством.

Научная и практическая значимость работы, её новизна позволяют сделать вывод о том, что диссертация Миленькиной С.Г. на тему «Десятилетний опыт клинического применения тромболитического препарата пууролаза при инфаркте миокарда» соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г.

№ 842 (в действующей редакции), предъявляемым 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, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России

Сергей Степанович Якушин

Подпись доктора медицинских наук, профессора С.С. Якушина заверяю

Проректор по научной работе и инновационному развитию ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Игорь Александрович Сучков

«15» апреля 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России)



390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д.9

Телефон +74912 971801; e-mail: rzgmu@rzgmu.ru