

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Фомина Игоря Владимировича на диссертационную работу Голубовской Дарьи Петровны на тему «Влияние на прогноз и метаболические эффекты эмпаглифлозина у пациентов с острой сердечной недостаточностью», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

Актуальность темы выполненной работы

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) занимает в мировой медицинской практике одно из первых мест по значимости за счет увеличивающейся ее распространенности, высокой стоимости ведения пациента, обусловленной высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и потребности в регоспитализациях. Зависимость от возраста и коморбидности у пациентов с ХСН предопределяет высокий риск смертельных исходов и инвалидизации. Течение ХСН зависит от жесткого контроля самой сердечной недостаточности и ее этиологических триггеров. Эта проблема выдвигает новую задачу ведения пациентов – профилактику острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН), которая значительно ухудшает прогноз жизни пациента и создает условия для прогрессирования сердечной недостаточности, провоцируя регоспитализации по поводу ОДСН.

Актуальность диссертационного исследования не вызывает сомнений, поскольку в настоящее время ОДСН остается одной из ведущих причин не только повторных госпитализаций пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с неприемлемо высоким уровнем смертности как в госпитальном, так и в отдаленном периодах, особенно в течение 30-ти и 90-а дней после инцидента ОДСН. Пациенты с ОДСН составляют максимально уязвимую группу, которая требует прицельного внимания и более активной терапии, направленной, прежде всего, на улучшение прогноза жизни.

Несмотря на имеющийся потенциал медикаментозной терапии для лечения этого критического состояния, включая болезнь-модифицирующую терапию, прогноз у этих пациентов все еще остается неблагоприятным.

В проведенном исследовании изучена возможность лечения ингибитором SGLT2 эмпаглифлозином пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности независимо от ее фенотипа и статуса углеводного обмена, начиная с первых суток госпитализации, при условии гемодинамической стабильности, что позволяет реализовать потенциал препарата у крайне сложной категории больных. Также следует подчеркнуть, что влияние глифлозинов на прогноз в более отдаленные периоды (3, 6, 12 месяцев) при их назначении с первых суток госпитализации (при острой декомпенсации сердечной недостаточности) ранее не изучалось.

Таким образом, представленное диссертационное исследование является чрезвычайно актуальным, обладает теоретической и важной практической значимостью.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Голубовской Д. П. выполнена в соответствии с принятыми этическими и научными принципами. Научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы выбором достаточного для выявления статистических закономерностей количества исследуемых пациентов (92 человека), четко сформулированными критериями включения и исключения из исследования. Выбранные автором принцип рандомизации, клинические, инструментальные и лабораторные методы обследования являются современными и полностью соответствуют поставленным цели и задачам научной работы. Полученные в ходе исследования данные обработаны с использованием современных методов статистического анализа. Интерпретация и обсуждение полученных результатов выполнены

на основании изучения большого количества отечественных и зарубежных научных исследований. Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют цели и задачам, логичны и базируются на результатах проведенного исследования.

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 5 статей – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных материалов диссертационных исследований и входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, 6 работ являются материалами научных конференций.

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

Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнений и обусловлена тем, что впервые доказана эффективность (клиническая, гемодинамическая, метаболическая, нефропротективная, а также влияние на диуретическую терапию и структурно-функциональные изменения левых и правых отделов сердца) и безопасность назначения ингибитора SGLT2 эмпаглифлозина пациентам с первых суток острой декомпенсации сердечной недостаточности при отсутствии признаков гемодинамической нестабильности, независимо от фенотипа сердечной недостаточности и состояния углеводного обмена. В работе установлен наименее благоприятный период и факторы, ассоциированные с развитием сердечно-сосудистых событий после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности, с оценкой влияния эмпаглифлозина на прогноз. Методология выполненного исследования основана на результатах научных работ отечественных и зарубежных авторов по аспекту ведения пациентов с хронической и острой декомпенсированной сердечной недостаточностью.

Для решения поставленных задач были использованы клинические, инструментальные, лабораторные методы обследования, выполненные на базе Кузбасского клинического кардиологического диспансера имени академика Л. С. Барбараша. Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Диссертационная работа Голубовской Д. П. выполнена на высоком методологическом уровне и полученные в ней результаты имеют научную и практическую значимость. Результаты исследования могут быть использованы в клинической деятельности врачей кардиологов и терапевтов стационаров и амбулаторного звена. Данная диссертационная работа позволяет внедрить в клиническую практику прием ингибитора SGLT2 эмпаглифлозина в первые 24 часа от момента поступления в стационар по поводу ОДСН при условии гемодинамической стабильности пациента на этапе госпитализации (систолическое артериальное давление не менее 90 мм рт. ст., сохраненный диурез (не менее 4 мл в час), отсутствие показаний для инотропной поддержки), что значимо может улучшить прогноз этим пациентам не только в период госпитализации, но и после выписки из стационара. Установленные автором факторы неблагоприятных исходов, а также максимально неблагоприятные периоды (3 и 6 месяцев после острой декомпенсации сердечной недостаточности) по количеству исходов, включая летальные, имеют важное значение для прогнозирования регоспитализации и смерти больных от сердечной недостаточности.

На основании полученных результатов автором четко сформулированы практические рекомендации, имеющие вполне законченный вид.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность федерального государственного бюджетного научного

учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», а также в образовательный процесс на кафедре кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Содержание и оформление диссертации

Диссертационная работа представлена на 223 страницах машинописного текста, иллюстрирована 51 таблицей и 30 рисунками, включает введение, 4 главы (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственного исследования, обсуждение результатов собственного исследования), заключение, выводы, практические рекомендации, список условных сокращений, список литературы из 39 источников отечественных и 176 – зарубежных авторов.

Во введении автор обосновывает актуальность заявленной темы исследования, формулирует цель и задачи исследования, представляет основные положения, выносимые на защиту, приводит факты, подтверждающие научную новизну работы, ее практическую значимость, характеризует апробацию результатов и степень их внедрения, а также методологию исследования. Цель научного исследования сформулирована четко.

Обзор литературы в полном объеме отражает суть диссертационной работы. Автор приводит убедительные доказательства и обоснование возможности использования эмпаглифлозина у больных с хронической и острой сердечной недостаточностью, указывая на отсутствие доказательной

базы для проведения терапии глифлозинами в начале стационарного этапа лечения пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности.

В главе «Материал и методы исследования» автор дает характеристику клинического материала, освещает дизайн исследования, четко излагает используемые в работе лабораторные и инструментальные методы обследования, а также методы статистической обработки данных.

Третья глава содержит результаты собственного исследования, которые согласуются и существенно дополняют имеющиеся данные по изучаемой проблематике. В работе продемонстрированы доказательства эффективности и безопасности назначения эмпаглифлозина у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности с первых суток госпитализации при обязательном соблюдении стабильности гемодинамики. Также автор указывает факторы, ассоциированные с риском развития неблагоприятного исхода, и максимально «уязвимый период» у этой категории больных.

В главе «Обсуждение результатов собственного исследования» подводя итог, автор сопоставляет собственные результаты с данными, полученными в других исследованиях, проявляя себя зрелым, критически мыслящим исследователем.

В разделе «Заключение» автор обобщает и анализирует полученные результаты. Выводы закономерно вытекают из результатов собственных исследований и полностью отражают содержание работы и соответствуют цели и задачам, поставленным в работе.

Диссертация и автореферат оформлены в соответствии с современными требованиями согласно ГОСТ, написаны грамотным научным языком. Содержание автореферата отражает основные положения выполненного исследования.

Значимых и принципиальных замечаний к структуре работы и ее содержанию нет.

В рамках дискуссии считаю целесообразным обсудить следующие вопросы:

1. При анализе повреждающего фактора ОДСН на почечную функцию в основной группе Вами было показано увеличение уровня NGAL на фоне нормализации уровня креатинина и повышения СКФ. Это разве не разнонаправленные процессы?
2. Вы анализируете охват терапией, но не анализируете дозы препаратов. Как по Вашим данным можно говорить о прогнозе пациентов без понимания достижения оптимальных доз препаратов и целевых показателей гемодинамики?
3. Как Вы считаете достаточен комплекс критериев для определения стабильности гемодинамики у пациента при ХСН в период ОДСН, предложенный Вами или все же необходимо несколько ужесточить критерии и в соответствии с исследованиями PIONNER-HF или EMPULSE?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Голубовской Дарьи Петровны на тему «Влияние на прогноз и метаболические эффекты эмпаглифлозина у пациентов с острой сердечной недостаточностью», написанная под руководством доктора медицинских наук, профессора Каретниковой Виктории Николаевны, представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи современной кардиологии по оценке клинических, гемодинамических, метаболических эффектов эмпаглифлозина и влияния на прогноз у пациентов с ХСН после острой декомпенсацией сердечной недостаточности. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости работа соответствует критериям пункта 9 «Положения о присуждении научных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте Голубовской Дарьи Петровны, представившей диссертацию на тему: «Влияние на прогноз и метаболические эффекты эмпаглифлозина у пациентов с острой сердечной недостаточностью» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, медицинские науки в диссертационный совет 24.1.175.01, созданный на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» по адресу: 650002, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6, тел. 8 (3842) 643-308

Фамилия Имя Отчество	Граждан- ство	Место основной работы / с указанием организации, министерства, ведомства, города /, должность	Ученая степень (с указанием цифры специальности, по которой защита диссертация)	Ученое звание (по специаль- ности, кафедре)	Адрес рабочей электронной почты, телефон	Основные публикации в соответствующей сфере исследования в рецензируемых изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)
Фомин Игорь Владимирович	гражданин Российской Федерации	федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В. Г. Вогралика	доктор медицинских наук, 14.01.05 – кардиология, медицинские науки	доцент	8 (831)422-12-50 rector@priminn.p et	1. Прогноз жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий в зависимости от контроля гемодинамических показателей и толерантности к физической нагрузке на фоне базисной терапии / Н. Г. Виноградова, Д. С. Поляков, И. В. Фомин, М. М. Жиркова // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № S4. – С. 51–58. 2. Поляков, Д. С. Оценка предикторов долгосрочного прогноза у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в зависимости от возраста: результаты исследования ЭПОХА-Д-ХСН / Д. С. Поляков, И. В. Фомин, А. Р. Вайсберг // Клиническая геронтология. – 2019. – Т. 25, № 3-4. – С. 39–47. 3. Поляков, Д. С. ЭПОХА-Д-ХСН: гендерные различия в прогнозе жизни больных ХСН при острой декомпенсации

						<p>сердечной недостаточности (часть 2*) / Д. С. Поляков, И. В. Фомин, А. Р. Вайсберг // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № S4. – С. 33–43.</p> <p>4. Фомин, И. В. Обоснование специализированной помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации / И. В. Фомин, Н. Г. Виноградова // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2020. – Т. 1, № 3. – С. 44–53.</p> <p>5. Пациенты после острой декомпенсации сердечной недостаточности: приверженность к самоконтролю и лечению в зависимости от условий амбулаторного наблюдения / Н. Г. Виноградова, А. А. Тюрин, И. В. Фомин, Д. С. Поляков, Е. Ю. Иванченко, А. Р. Вайсберг, Е. В. Щербинина, А. Н. Крылова // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 5. – С. 25–34.</p> <p>6. Виноградова, Н. Г. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике / Н. Г. Виноградова, Д. С. Поляков, И. В. Фомин // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 4. – С. 91–100.</p> <p>7. Виноградова, Н. Г. Риски повторной госпитализации пациентов с ХСН при длительном наблюдении в специализированном центре лечения</p>
--	--	--	--	--	--	--

ХСН и в реальной клинической практике / Н. Г. Виноградова, Д. С. Поляков, И. В. Фомин // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 3. – С. 59–69.

8. Ведущие предикторы ранней и поздней госпитальной летальности среди больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности и пути улучшения прогноза / Д. С. Поляков, И. В. Фомин, Н. Г. Виноградова, Ю. В. Бадин, Е. В. Щербинина, А. Р. Вайсберг // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2021. – Т. 2, № 1. – С. 40–49.

9. Нарушения углеводного обмена у пациентов с хронической сердечной недостаточностью по данным локального регистра / А. Р. Вайсберг, Е. И. Тарловская, И. В. Фомин, Д. С. Поляков, Ю. В. Омарова // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 3. – С. 22–28.

10. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА -ХСН / Д. С. Поляков, И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев, Е. Г. Артемьева, Ю. В. Бадин, Е. В. Бакулина, Н. Г. Виноградова, А. С. Галявич, Т. С. Ионова, Г. М. Камалов, С. Г. Кечеджиева, Н. А. Козиолова, В. Ю. Маленкова, С. В. Мальчикова, Ю. В. Мареев, Е. А. Смирнова, Е. И. Тарловская, Е. В.

						<p>Щербина, С. С. Якушин // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 4. – С. 4-14.</p> <p>11. Опыт внедрения новой формы организации медицинской помощи больным сердечной недостаточностью в Российской Федерации / И. В. Фомин, Н. Г. Виноградова, Д. С. Поляков, В. А. Погребецкая // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 3. – С. 42–51.</p> <p>12. Эмпаглифлозин и сердечная недостаточность: согласованное мнение экспертов по результатам онлайн-совещания и обсуждения исследования EMPEROR-Preserved / Г. П. Арутюнов, Ю. М. Лопатин, А. С. Аметов, Ф. Т. Агеев, М. Б. Анциферов, С. В. Виллевальде, Н. Г. Виноградова, Г. Р. Галстян, А. С. Галявич, С. Р. Гиляревский, М. Г. Глезер, И. В. Жиров, М. В. Ильин, А. Ю. Лебедева, С. М. Недогода, В. В. Салухов, Е. И. Тарловская, С. Н. Терещенко, И. В. Фомин, Ю. Ш. Халимов, Н. Р. Хасанов, Д. В. Черкашин, С. С. Якушин // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 12. – С. 1491–1497.</p> <p>13. Проспективное наблюдательное многоцентровое регистровое исследование пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации (ПРИОРИТЕТ-ХСН): обоснование, цели и дизайн исследования / Е. В. Шляhto, Ю. Н. Беленков, С. А. Бойцов, С. В.</p>
--	--	--	--	--	--	--

