

## **Отзыв**

официального оппонента на диссертацию Травниковой Е.О. «Частота сердечных сокращений как фактор сердечно-сосудистого риска у больных с острым коронарным синдромом и стабильной стенокардией напряжения», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

### **Актуальность избранной темы**

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти: в 2008 году от них умерло около 17,3 миллиона человек, что составило 30% всех случаев в мире. Из этого числа 7,3 миллиона человек умерло от ишемической болезни сердца. По прогнозам к 2030 году около 23,3 миллионов человек умрет от ССЗ, главным образом, от болезней сердца и инсульта, которые, останутся единственными основными причинами смерти. Большинство ССЗ можно предотвратить путем принятия адекватных мер в отношении факторов риска, а также спрогнозировать их естественное течение и входе применения профилактических и лечебных мер.

В последние годы уделяется пристальное внимание роли частоты сердечных сокращений (ЧСС) в развитии угрожающих жизни сердечно-сосудистых осложнений. Повышенная ЧСС расценивается как фактор риска развития ССЗ и осложнений, требующий такого же ежедневного контроля, как, к примеру, повышенное артериальное давление, уровень глюкозы и холестерина в крови. В течение 5 лет проводится глобальный регистр CLARIFY, данные которого позволят более точно оценить влияние ЧСС на течение и прогноз пациентов со стабильным ее течением ИБС. При этом прогностическое влияние ЧСС при различных формах острого коронарного синдрома не подвергалось столь тщательному изучению.

Традиционно используемые при стабильной стенокардии напряжения пульсурежающие препараты (бета-адреноблокаторы, недигидропиридиновые антагонисты кальция, ивабрадин) позволяют улучшить коронарный кровоток

и, уменьшая нагрузку на сердце, снижают его энергозатраты, тем самым оказывают клинически выраженное антиангинальное и антиишемическое действие.

Таким образом, актуальность данной работы, посвященной оценке влияния частоты сердечных сокращений и других факторов неблагоприятного исхода на прогноз острого коронарного синдрома и сравнительному исследованию влияния ивабрадина и метопролола на вариабельность ритма сердца в острой фармакологической пробе у больных стабильной стенокардией напряжения, не вызывает сомнений.

### **Оценка убедительности обоснования соискателем научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Убедительность научных положений данной диссертационной работы обоснована, прежде всего, тщательно продуманным дизайном исследования. Так, с позиции доказательной медицины, первая часть определена как ретроспективное исследование 1000 историй болезней пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), а вторая как – слепое рандомизированное клиническое исследование с перекрестным дизайном и острой фармакологической пробой 33 больных стабильной стенокардией напряжения, со сравнительным применением метопролола и ивабрадина.

Достаточное количество изученного материала в первой части работы и перекрестный дизайн во второй являются свидетельством высокой убедительности сформулированных в диссертации выводов и рекомендаций.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Оценка достоверности полученных научных результатов**

Степень обоснованности научных положений диссертационной работы Травниковой Е.О. определяется в первую очередь большим объемом проанализированного материала с применением современного

математического аппарата. С целью выполнения основных задач работы применены такие методы математического анализа как построение частных регрессий, создание многофакторной модели летальности при ОКС, кластеризацию ЧСС, с определением маржинального эффекта для каждого кластера, кроме того, проводилось сравнение влияния метопролола и ивабрадина на вариабельность ритма сердца (BPC) у больных стабильной стенокардией напряжения.

Достоверность полученных автором научных результатов определяется корректным статистическим анализом полученных данных с применением современных математических методов.

### **Значимость для науки и практики выводов и рекомендаций**

Основные положения диссертационной работы Травниковой Е.О. направлены на оценку ЧСС и других факторов неблагоприятного исхода на прогноз ОКС, создание математической модели прогнозирования исходов. Подробно проанализированные, математически обработанные факторы риска возможного неблагоприятного прогноза позволили получить многофакторную модель выживаемости больных ОКС, что реализовалось в предлагаемой программе расчета риска у указанного контингента пациентов. Отдельное исследование посвящено влиянию ивабрадина и метопролола на BPC в острой фармакологической пробе у больных стабильной стенокардией напряжения. В ходе проведенного исследования автором была достигнута поставленная цель - показана прогностическая значимость ЧСС у больных ОКС. Кроме того, был определен уровень ЧСС, «точка разделения», выше которой, риск развития неблагоприятного исхода с высоким уровнем чувствительности и специфичности максимален. Особого внимания заслуживает проведение кластерного анализа в зависимости от ЧСС в момент поступления в стационар и ее динамики. Практически важно, что у больных ОКС дальнейшее снижение ЧСС является прогностически благоприятным признаком, а увеличение ЧСС или стабильно высокий ее уровень

свидетельствуют о потенциально неблагоприятном прогнозе. Наибольший маргинальный эффект определен в кластере больных с ЧСС 90-99 в 1 минуту.

Практическая значимость предлагаемой программы «Кардиориск» позволяет производить оценку риска летального исхода у больных с ОКС в условиях поликлиники и приемно-диагностических отделений. Программа не требует использования данных лабораторных и инструментальных методов исследования, что не снижает ее прогностической ценности. Важно отметить, что программа «Кардиориск» уникальна, отлична от других предлагаемых оценочных шкал у больных такого профиля, с естественным образом перекликающимися факторами риска - ЧСС и возраст. Важно, что программа протестирована на 50 больных, продемонстрировав высокую чувствительность и специфичность.

Практический интерес представляют результаты исследования влияния ивабрадина в сравнении с метопрололом на показатели variability сердечного ритма, которое ранее изучено не было. Автор аргументировано доказал влияние ивабрадина на симпатический отдел вегетативной нервной системы, в частности, снижение ее активности, что с новой патогенетической точки зрения обосновывает использование ивабрадин у больных стабильной стенокардией напряжения.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность**

Диссертация написана в традиционном стиле. Дизайн исследования выверен и представляется оптимальным для решения поставленных цели и задач диссертации. Методы исследования, используемые автором, являются современными и подходят для решения поставленных задач. Объем материала достаточен. Помимо текстового описания полученных результатов автор представил данные в виде таблиц и рисунков, которые являются достаточно содержательными и грамотно выполненными. После каждой главы диссертант представляет резюме, что подводит итог полученных

результатов. Особенности дизайна работы позволяют говорить о двух органично дополняющих друг друга ее частях. Первая часть исследования определяет базис для сравнительного изучения пульсурежающих препаратов по их влиянию на вариабельность сердечного ритма у больных стабильной стенокардией.

В разделе «Обсуждение» Е. О. Травникова проводит детальное сравнение собственных данных с данными литературных источников. Содержание данной главы отражает способность диссертанта анализировать в комплексе полученные данные, и в итоге формулировать обоснованные выводы.

Таким образом, диссертационное исследование, выполненное Травниковой Е.О., является самостоятельным и завершенным научным трудом, в котором решены все поставленные задачи.

Список использованных литературных источников включает в себя 201 работу, наименование которых приведено в полном соответствии с действующими библиографическими стандартами. Автореферат диссертации в полной мере отражает основные результаты работы и соответствует содержанию диссертации. Автором опубликовано 16 научных работ, которые в достаточной степени отражают все основные результаты данного исследования, 6 работ опубликовано в журналах, рецензируемых ВАК.

Принципиальных замечаний по работе нет. Считаю необходимым задать диссертанту ряд вопросов для лучшего понимания некоторых положений работы:

1. Исследование ЧСС у больных с ОКС в Вашей работе проводилось на фоне терапии, которые пациенты применяли до момента дестабилизации течения ИБС, так и при нахождении в стационаре. При этом одними пациентами осуществлялся прием различных пульсурежающих препаратов в самых разных дозировках (от минимальных до оттитрованных), другие могли не получать такой терапии. То есть, пациенты имели определенную ЧСС не на «чистом»

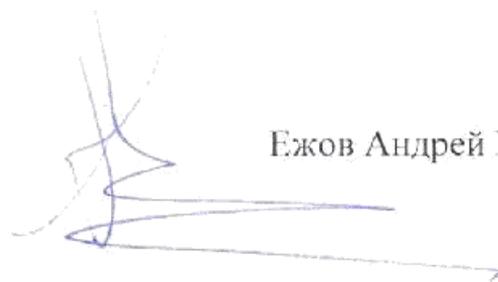
фоне, а на фоне вероятного приема различных лекарственных средств. В связи с этим возникает несколько вопросов. Можно ли правомерно говорить о выявленном уровне ЧСС, выше которого риск развития неблагоприятного исхода максимален? Корректно ли деление пациентов на кластеры в зависимости от исходной ЧСС без учета принимаемой терапии? Также хотелось уточнить, какой, с Вашей точки зрения, может быть маргинальный эффект на прогноз при кластеризации пациентов в зависимости от проводимой, в первую очередь пульсурежающей, терапии.

2. Общеизвестно отрицательное влияние на прогноз наличие хронической сердечной недостаточности и сниженной сократительной функции левого желудочка у больных ИБС. Почему исходный функциональный класс больных и параметр фракции выброса левого желудочка, данные о которых очевидно присутствовали в медицинской документации, не были учтены как факторы, потенциально влияющие на прогноз пациентов? С Вашей точки зрения, какой прогностический вес имеют указанные факторы?
3. Исходя из известного механизма действия ивабрадина, мы знаем об исключительной селективности его точки приложения, без влияния на адренергические рецепторы сердца. В связи с этим, чем можно объяснить его влияние на тонус симпатического отдела вегетативной нервной системы, сравнимое с бета-адреноблокаторами?
4. Основываясь на полученных Вами данных, а также результатах регистра REACH, в каких клинических ситуациях при стабильной ИБС рационально использование ивабрадина, а когда – бета-адреноблокаторов, в частности метопролола? И где место пульсурежающих антагонистов кальция?

## Заключение

Диссертация Травниковой Екатерины Олеговны на тему «Частота сердечных сокращений как фактор сердечно-сосудистого риска у больных с острым коронарным синдромом и стабильной стенокардией напряжения» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по оценке влияния частоты сердечных сокращений и других факторов неблагоприятного исхода на прогноз острого коронарного синдрома и исследование влияния ивабрадина на вариабельность ритма сердца в острой фармакологической пробе у больных стабильной стенокардией напряжения, что имеет существенное значение для кардиологии. Работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор достоин степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

- Официальный оппонент,  
доктор медицинских наук,  
профессор кафедры  
врача общей практики и  
внутренних болезней  
с курсом скорой  
медицинской помощи  
ГБОУ ВПО  
«Ижевская государственная  
медицинская академия»  
Минздрава России



Ежов Андрей Владимирович

Адрес: 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281  
тел. 8(3412) 526201, факс: 8(3412)658167

e-mail: andigel2@rambler.ru

09.12.2014.



*Вотинцева А.В.*  
Пред. общ. отдела  
А.В. Вотинцева