

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Ректор ГБОУ ВПО «Курский государственный  
медицинский университет» Минздрава РФ

д.м.н., профессор



*В.А. Лазаренко*  
В.А. Лазаренко

» декабрь 2014г.

### **ОТЗЫВ**

**ведущей организации ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Кочетковой Ирины Владимировны «Повышение клинической эффективности лечения больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких на фоне терапии ивабрадином», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.**

#### **Актуальность темы**

Одной из важных особенностей современной терапевтической практики стало постоянное увеличение больных с поли- и коморбидной патологией, в частности, ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких (Бойцов С.А., 2014). В нашей стране в 18,7%-58,3% случаев ишемическая болезнь сердца сочетается с хронической обструктивной болезнью легких. С учетом прогнозов, хроническая обструктивная болезнью легких к 2020 году будет занимать 5 место в мире по распространенности и 3 место в мире среди причин смерти (Чучалин А.Г. 2012 г.). Учитывая широкую распространенность комбинации указанных патологий и сложившуюся тенденцию к росту частоты заболеваемости хронической бронхообструктивной болезнью легких, поиск эффективных методов комплексного лечения

больных с сочетанной коронарной и бронхообструктивной патологиями превращается в актуальную проблему современной терапии.

Появление новых лекарственных средств и успехи фармакотерапии этих заболеваний в последние десятилетия существенно повысили качество и продолжительность жизни лиц с указанной патологией. Однако выбор лекарственных средств и тактика их применения у больных, страдающих ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких, в настоящее время остается одной из важных проблем современной терапии. Сложность медикаментозного лечения таких пациентов обусловлена не только взаимоотношением у них поражения сердечно-сосудистой и дыхательной систем, но и непосредственным выбором лекарственных препаратов, так как побочные действия отдельных групп лекарственных средств, являющихся ведущими в фармакотерапии ишемической болезни сердца, оказывают негативное влияние на состояние бронхиальной проходимости и значительно ограничивают их использование при наличии у пациента хронической обструктивной болезни легких. В тоже время наличие ряда общих патогенетических механизмов, затрагивающих фрагменты сердечно-сосудистого континуума при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких, требуют разработки новых подходов в лечении лиц с указанной полиморбидной патологией. (Беленков Ю.Н., 2013).

Развитие и широкое внедрение эффективных технологий в лечении ишемической болезни сердца, таких как аортокоронарное шунтирование, баллонная ангиопластика меняют клинико-функциональную картину заболевания и его течение, расширяет потребности в использовании различных фармакологических групп лекарственных препаратов.

Одним из ключевых патогенетических подходов в лечении хронических форм ишемической болезни сердца является пульсурежающая терапия (Метелица В.И., 2011), значительно улучшающая прогноз течения ишемической болезни, в первую очередь, в отношении ее фатальных проявлений и осложнений. В этом направлении ведущими препаратами, необходимыми таким паци-

ентам, служат бета-адреноблокаторы. Однако, несмотря на наличие в настоящее время в арсенале врача-терапевта высокоселективных препаратов этой группы, у них в средне-высоких дозах по-прежнему сохраняются бронхообструктивные эффекты. Наличие у бета-адреноблокаторов отрицательного инотропного эффекта также может оказывать неблагоприятное воздействие на сократимость правого желудочка в условиях легочного сердца, характерного для больных с хронической обструктивной болезнью легких, что ограничивает использование бета-адреноблокаторов. В тоже время необходимость коррекции симпатoadреналовой системы у больных ишемической болезнью сердца не позволяет полностью отказаться от указанных препаратов.

В этой связи появление нового класса пульсурежающих препаратов, блокаторов  $\text{if}$ -рецепторов (ивабрадин), изолированно снижающих частоту сердечных сокращение, не обладающих антиадренергическими свойствами и, соответственно, не влияющих на тонус бронхиального дерева, открывает широкие перспективы их использования у больных ишемической болезнью сердца при ее сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Эффективность ивабрадина была показана в отдельных предварительных работах, однако комплексных исследований о клинической эффективности ивабрадина у больных ишемической болезнью в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких не проводилось, критерии назначения блокаторов  $\text{if}$ -рецепторов у таких больных остаются не разработанными.

Одним из наиболее информативных, прогностически значимых в отношении развития ряда фатальных осложнений (нарушения ритма) ишемической болезни сердца, являются параметры вариабельности сердечного ритма, анализ которых позволяет также оценить адекватность терапии больных с ишемической болезнью сердца и ее эффективность в отношении профилактики осложнений. Особое значение профилактика указанных осложнений имеет у больных с хронической обструктивной болезнью легких, так как у этих больных в лечении легочной патологии могут применяться симпатомиметики, обладающие проаритмогенными свойствами. В этой связи парамет-

ры variability сердечного ритма могут служить как прогностические критерии аритмических и коронарных событий, показателями адекватности проведения реабилитационной программы у больных с указанной полиморбидной патологией, перенесших коронарную ангиопластику, что представляется крайне перспективным, однако эти вопросы остаются до настоящего времени не разработанными и мало исследованными.

В этой связи диссертационная работа Кочетковой Ирины Владимировны «Повышение клинической эффективности лечения больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких на фоне терапии ивабрадином», посвященная оценке возможности применения ивабрадина как альтернативы бета-адреноблокаторам или как дополнения к ним, у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких, с учетом состояния параметров variability сердечного ритма и кардиореспираторной системы, представляется весьма актуальной и своевременной.

### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко». Тема диссертации и научный руководитель были утверждены на заседании Ученого Совета Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» (протокол № 5 от 20.12.2012г.). Номер государственной регистрации 01201178054. Тема диссертации соответствует паспорту специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

## **Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научная новизна диссертации несомненна, так как в работе впервые проведен детальный анализ клинической эффективности ивабрадина (кораксана) в составе комплексной терапии с системной оценкой состояния параметров variability сердечного ритма у больных хронической ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Впервые определены особенности воздействия препарата на параметры кардио-респираторной системы у больных с указанной сердечно-легочной патологией.

Установлено, что включение ивабрадина (кораксана) в комплексную терапию больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких способствует устранению дисбаланса симпатического и парасимпатического тонуса, что проявляется статистически значимым увеличением значения показателей variability сердечного ритма, суммарного значения параметра вегетативной регуляции системы кровообращения.

Доказано, что кораксан в составе комплексной терапии больных со стабильной стенокардией на фоне хронической обструктивной болезни легких оказывает значимый антиангинальный эффект, но не влияет на параметры центральной и внутрисердечной гемодинамики и не ухудшает показатели функции внешнего дыхания.

Впервые у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких отмечено наличие дозозависимого отрицательного хронотропного эффекта кораксана у лиц, перенесших в прошлом аорто-коронарное шунтирование, в то время как у лиц без ангиопластики частота сердечных сокращений зависела от дозы препарата.

На основе анализа полученных результатов, Кочетковой Ириной Владимировной разработана устойчиво воспроизводимая прогностическая математическая модель, позволяющая с учетом исходных значений средневзве-

шенной вариации ритмограммы сердца, индекса состояния, определяемого рядом параметров функции внешнего дыхания, прогнозировать эффективность влияния пульсурежающей терапии ивабрадином (кораксаном) на состояние вегетативной регуляции у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций**

Основные положения и выводы диссертации, выносимые на защиту, логично вытекают из содержания работы и базируются на достаточном для такого исследования объеме клинических наблюдений (120 больных, распределенных на рандомизированные группы). Методы исследования (эхокардиография, определение функции внешнего дыхания, холтеровское мониторирование, оценка качества жизни по опросникам), использованные в диссертации, современны, информативны и соответствуют поставленным цели и задачам.

Полученные результаты подвергнуты тщательной статистической обработке с использованием современных методов статистического анализа, что дало возможность автору сформулировать обоснованные выводы, представляющие новые научные данные о возможности повышения эффективности вторичной профилактики хронической ишемической болезни сердца при ее сочетании с хронической обструктивной болезнью легких путем включения ивабрадина в схему традиционной фармакотерапии. Сформулированные в работе практические рекомендации обоснованы, информативны, имеют важное значение для практического здравоохранения, содержат конкретные предложения по оптимизации терапии у больных хронической ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких I-II стадии.

## **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что обоснован и предложен новый комплексный подход в терапии больных ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких. Разработана комплексная методика оценки состояния кардиореспираторной системы при назначении ивабрадина (кораксана) у пациентов ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких, на основе параметров variability ритма сердца и респираторных показателей, позволяющая проводить прогностическую оценку возможного влияния терапии ивабрадином на симпатико-парасимпатический тонус, дисбаланс которого ассоциируется с повышением аритмогенности миокарда. Практическая значимость результатов диссертационного исследования заключается в том, что разработанный метод включения ивабрадина в комплексную терапию ишемической болезни сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких позволяет добиться повышения клинической эффективности антиангинальной и пульсурежающей терапии, улучшения параметров variability ритма сердца, сокращения продолжительности и числа эпизодов ишемии миокарда, уменьшения частоты эпизодов желудочковых аритмий у пациентов со стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких, у которых применение бета-адреноблокаторов противопоказано.

Использование ивабрадина (кораксана) у таких больных сопровождается улучшением показателей внутрисердечной гемодинамики, но не оказывает негативного влияния на параметры функции внешнего дыхания. Результаты исследования были представлены и доложены на международных, всероссийских, региональных научно-практических конференциях и используются в практической деятельности лечебных учреждений г. Курска и г. Воронежа.

## **Личный вклад автора**

Все представленные в работе данные, включая обоснование и актуальность исследования, определение цели и задач исследования, составление на основании современных публикаций подробного обзора литературы, выбор адекватных современных методов исследования, получение первичных результатов и формирование базы данных, статистический анализ полученных результатов, их интерпретация с привлечением литературных источников, формулировка выводов и практических рекомендаций, оформление диссертации выполнены лично автором.

## **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты исследования позволяют рекомендовать включение ивабрадина (кораксана) в состав комплексной терапии больных хронической ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких как пульсурежающее, антиангинальное средство, служащее альтернативой бета-адреноблокаторам, использование которых у больных указанной сердечно-легочной патологией не целесообразно из-за побочных бронхообструктивных эффектов. Реализация предложенных Ириной Владимировной Кочетковой практических рекомендаций позволит улучшить показатели variability сердечного ритма, сократить вероятность развития гемодинамически значимых и фатальных нарушений ритма, повысит эффективность вторичной профилактики осложнений ишемической болезни сердца. Внедрение разработанной Ириной Владимировной Кочетковой прогностической модели вегетативной регуляции, позволит предвидеть степень комплексной эффективности ивабрадина (кораксана) в дебюте его применения у больных хронической ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких.

Результаты диссертационной работы, изложенные в выводах и практических рекомендациях, могут быть использованы в практической дея-

тельности кардиологических и пульмонологического отделений городских, районных и областных лечебно-профилактических учреждений, работу поликлиник, а также реализованы в учебном процессе высших медицинских учебных заведений.

### **Печатные работы**

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 5 - в рецензируемых журналах, определенных перечнем Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

### **Оценка содержания диссертации**

Кандидатская диссертация Кочетковой Ирины Владимировны представляет собой законченный труд объемом 167 страниц машинописного текста. Структура диссертации традиционна. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4-х глав с изложением полученных результатов, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, отражающих основные положения диссертации. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации. Работа хорошо иллюстрирована достаточным количеством таблиц, графиков и рисунков.

**Замечания.** Принципиальных замечаний по работе нет. К недостаткам работы следует отнести чрезмерно подробное описание методики проведения проб по оценке функций внешнего дыхания, наличие в разделе «Материалы и методы» элементов обсуждения преимуществ некоторых методов исследования функции внешнего дыхания, а «Результаты собственных исследований» содержат элементы обсуждения, которые следовало бы перенести в соответствующую главу диссертации. В работе имеются отдельные неудачные речевые обороты и опечатки. Представляется целесообразным более подробно оценить параметры внутрисердечной гемодинамики, в частности, показа-

тели транзитного потока, рассмотрение которых позволило бы автору найти более глубокие закономерности нарушений кардио-респираторной системы у включенных в исследование больных с полиморбидной патологией.

Однако данные замечания не принципиальны и не снижают достоинства и научно-практическую ценность представленной работы. В целом диссертация заслуживает положительной оценки.

По диссертации имеются следующие вопросы.

1. Применима ли предложенная автором прогностическая модель вегетативной регуляции для прогноза эффективности терапии бета-адреноблокаторами?
2. Имеются ли различия в эффективности действия предложенной модели при прогностической оценке фармакотерапии у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование или не имевших в анамнезе коронарных вмешательств?
3. Какие показания к проведению аорто-коронарного шунтирования до включения в исследование были у пациентов?

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Кочетковой Ирины Владимировны на тему: «Повышение клинической эффективности лечения больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких на фоне терапии ивабрадином», соответствует специальности 14.01.04 - внутренние болезни, удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, содержит решение актуальной научной задачи – оптимизация антиангинальной, пульсурежающей терапии у больных хронической ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких, путем включения ивабрадина в состав комплексной терапии больных с полиморбидной патологией, позволившей улучшить параметры физической толерант-

ности, вариабельности сердечного ритма, что соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.04 – внутренние болезни.

Отзыв обсужден на заседании кафедры внутренних болезней №2 ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, протокол № 9 от 17 декабря 2014года.

Зав. кафедрой внутренних болезней №2  
ГБОУ ВПО «Курский государственный  
медицинский университет»  
Минздрава России,  
д.м.н., профессор

Михин Вадим Петрович

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
305041 Россия, г. Курск, ул. К.Маркса, д.3.  
Тел.: (471) 2 58-81-32, e-mail: kurskmed@mail.ru

Подпись д.м.н., профессора Михина В.П.

«ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь Ученого совета

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет»

Минздрава России,

доктор медицинских наук

профессор



Бежин Александр Иванович

«30» декабря 2014 г.