

Министерство науки и высшего образования
Российской Федерации



Федеральное государственное
бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт
комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»
(НИИ КПССЗ)

Сосновый бульвар, д. 6, г. Кемерово, 650002
тел. 8 (3842) 643-308, факс 8 (3842) 643-410
e-mail: reception@kemcardio.ru
www.kemcardio.ru
ОКПО 55608705; ОГРН 1034205024479;
ИНН/КПП 4205012290/420501001



«26» мая 2021 г.

Член-корреспондент РАН
О.Л. Барбараш

№ _____
На № _____ от _____

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» о научно-практической значимости диссертационной работы Цой Екатерины Игоревны на тему «Эффективность применения полипренолов при остром коронарном синдроме», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология (медицинские науки)

Актуальность выполненной работы

В настоящее время в комплексной терапии больных с острым коронарным синдромом одним из основных компонентов является гиполипидемическая терапия. Согласно национальным и европейским рекомендациям, для достижения целевых уровней холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) требуется назначение статинов в высоких дозировках. Однако, учитывая гепатотоксичность указанных препаратов, высокие дозы аторвастатина и розувастатина до 2% случаев вызывают бессимптомное повышение уровня трансаминаз более чем в 3 раза, что

является показанием к снижению дозировки или полной отмене препарата.

В последние годы активно изучается принципиально новый класс липидснижающих, гепатопротекторных и противовоспалительных препаратов растительного происхождения, включающих полиизопреноидные длинноцепочечные спирты – полипренолы, в частности, лекарственный препарат Ропрен.

Препарат отечественного производства Ропрен кроме гепатопротекторного эффекта имеет доказанную нейропротективную эффективность. Экспериментальные данные, полученные на модели инфаркта миокарда, указывают на то, что Ропрен также обладает выраженным противоишемическим действием. Поэтому есть все основания предполагать, что Ропрен может улучшить течение острого инфаркта миокарда в клинике в результате уменьшения ишемического повреждения миокарда, улучшения функции печени и головного мозга.

Связь выполненной работы с планами соответствующих отраслей науки

Диссертация выполнена по плану НИР «Высокие технологии персонализированной диагностики, стратификации риска и лечения острых и хронических форм ИБС». Ее тема, цель и задачи соответствуют современному направлению медицинской науки и практики. Протокол исследования и информированное согласие для пациентов были одобрены Комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» 16.12.2015 (протокол заседания № 140); версия №2 протокола одобрена 17.05.2016, (протокол заседания № 145).

Новизна исследования полученных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором проведено изучение эффективности применения полипренол-содержащего препарата у больных с острым коронарным синдромом. Научная

новизна данного исследования заключается в обнаружении гепатопротекторного эффекта полипренол-содержащего препарата Ропрена в виде профилактики повышения АСТ/АЛТ, что позволяет проводить более полноценную терапию статинами. Также были показаны анксиолитический, тимолептический и ноотропный эффекты, обнаружена противовоспалительная и антиагрегантная активность исследуемого препарата.

Значимость для медицинской науки и практики полученных результатов

В данной работе разработан подход к профилактике гепатотоксичности при применении статинов при остром коронарном синдроме благодаря обнаруженному гепатопротекторному эффекту Ропрена. Показана высокая частота выявления тревожно-депрессивного состояния пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, и улучшение клинического течения заболевания на фоне комбинирования Ропрена со стандартной терапией.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации с указанием типа учреждений, где их целесообразно внедрять

Рекомендации по назначению препарата «Ропрен» целесообразны у пациентов с острым коронарным синдромом, находящихся в палатах интенсивной терапии при кардиологических стационарах и стационарах сердечно-сосудистой хирургии, в дополнение к стандартной терапии с целью профилактики гепатотоксичного эффекта статинов и улучшения психического состояния больных, направленных на повышение эффективности проводимого лечения.

Рекомендации по использованию материалов работы в учебных курсах

Основные научные положения и выводы диссертации Цой Е.И. представляют интерес для специалистов в области кардиологии, клинической фармакологии и патофизиологии. Также результаты исследования целесообразно использовать в образовательном процессе ординаторов, аспирантов, практикующих врачей и слушателей курсов повышения квалификации.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов по диссертации

О достоверности результатов диссертационного исследования свидетельствует достаточная выборка больных, непосредственное участие соискателя в получении исходных данных, применение современных методов исследований и адекватных методов статистического анализа. С помощью критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Вилка и методом визуализации гистограмм оценивался характер распределения признаков. С целью проверки статистических гипотез при анализе количественных показателей использовалось сравнение двух независимых групп с помощью критерия Манна-Уитни, для парного сравнения двух зависимых групп – критерий Вилкоксона.

Характеристика публикаций автора по теме диссертации и личный вклад

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 2 статьи в рецензируемых журналах перечня ВАК Минобрнауки России, 2 тезиса в сборниках тезисов Всероссийских конференций, 2 тезиса в сборниках Зарубежной конференции, получено 4 патента на изобретения. Протокол исследования и его результаты зарегистрированы на сайте Clinicaltrials.gov под названием «POLYNCOR» (№ NCT03122340).

Автор настоящего исследования принимала непосредственное участие в разработке дизайна исследования и регистрации его на сайте Clinicaltrials.gov. Автор самостоятельно рандомизировала, курировала и обследовала всех 68 включенных в исследование пациентов, лично проводила follow-up визиты, анкетирование пациентов, заполняла регистрационные карты пациентов, сформировала и заполнила базу данных, провела статистическую обработку и анализ полученных материалов, и приняла участие в формулировке выводов.

Структура и содержание работы.

Работа выполнена в традиционном стиле, изложена на 93 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, описание материалов и методов, результаты собственных исследований и их обсуждение), выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 17 рисунками, содержит 31 таблицу. Список литературы включает 118 источников (36 отечественных и 82 иностранных).

Во введении автором подробно актуализирована проблема комплексной терапии больных с острым коронарным синдромом. Конкретно сформулированы задачи исследования, которые соответствуют поставленной цели. Четко обозначены критерии включения и исключения. Обзор литературы отражает современные представления о полипренол-содержащих биологически активных добавках и лекарственных препаратов, представленных на рынке в настоящее время, их эффекты, область и особенности применения. Во 2 главе представлены дизайн исследования. Для выполнения поставленных задач рандомизировано 68 больных с острым коронарным синдромом, которые были разделены на 2 группы (группа, принимавшая исследуемый препарат и группа плацебо). Подробно расписаны оцениваемые показатели и используемые шкалы, сроки из выполнения. В третьей главе представлены подробные результаты исследования. Были показаны полученные эффекты у пациентов обеих групп, которые подверглись сравнительному анализу. Продемонстрировано достоверно значимый гепатопротекторный, антидепрессивный, противотревожный эффекты исследуемого препарата, а также улучшение когнитивных функций. В четвертой главе содержится обсуждение полученных результатов, рассматриваются возможные причины отрицательных результатов, в частности о гипотезе ограничения участка некроза у пациентов с острым коронарным синдромом. В заключении автором сформулированы выводы, соответствующие поставленным задачам и даны практические рекомендации

Автореферат отражает содержание и основные разделы диссертационной работы.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе и автореферату нет.

Вместе с тем, при ознакомлении с работой возникли вопросы дискуссионного характера:

Результаты диссертационного исследования свидетельствуют об отсутствии «лабораторного» воспалительного ответа у пациентов в остром периоде ИМ (концентрация в крови цитокинов и С-реактивного белка не выходила за пределы референтных интервалов). В то же время уровень тропонина I, указывающий на существенное повреждение миокарда многократно превышал 99 перцентиль верхней границы референтного предела.

1. В чем причина такого несоответствия?
2. Корректно ли в таком случае говорить о наличии противовоспалительного эффекта у Ропрена?
3. Какие более чувствительные и специфичные маркеры системного воспаления можно было бы использовать в рамках данной работы?

Заключение.

Диссертация Цой Екатерины Игоревны на тему «Эффективность применения полипренолов при остром коронарном синдроме», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 - кардиология (медицинские науки), является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи по подходу к профилактике гепатотоксичности при применении статинов при остром коронарном синдроме благодаря обнаруженному гепатопротекторному эффекту Ропрена, также показана высокая частота выявления тревожно-депрессивного состояния пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда и улучшение клинического течения заболевания на фоне приема исследуемого препарата. Диссертационная работа полностью соответствует заявленной специальности (кардиология).

Диссертация соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений

Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., №650 от 29.05.2017г., №1024 от 28.08.2017г., №1093 от 10.11.2017г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям., а ее автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 - кардиология (медицинские науки).

Отзыв обсужден и одобрен на заседании Проблемной комиссии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (протокол № 13 от 26.05.2021).

Заведующая лабораторией исследований гомеостаза
отдела экспериментальной медицины федерального
государственного бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт
комплексных проблем сердечно-сосудистых
заболеваний», доктор медицинских наук

Груздева Ольга Викторовна

Подпись д.м.н. Груздевой О.В. заверяю:

Ученый секретарь федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», кандидат медицинских наук



Казачек Яна Владимировна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ). Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д.6. Тел.: 8(3842) 643-153, факс: 8(3842) 643-308. e-mail: e-mail: gruzov@kemcardio.ru, адрес сайта: www.kemcardio.ru