

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук (3.1.18 – внутренние болезни, 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология), профессора Виллевалде Светланы Вадимовны на диссертационную работу Макаровской Марии Владимировны «Клиническая эффективность сакубитрила/валсартана при хронической сердечной недостаточности с вторичной митральной регургитацией и сниженной фракцией выброса», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.18 - внутренние болезни; 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность исследования

Хроническая сердечная недостаточность остается актуальной проблемой здравоохранения, учитывая высокую распространенность, низкое качество жизни пациентов, частые госпитализации и высокую летальность. Современный период характеризуется появлением и внедрением в реальную клиническую практику доказанной медикаментозной терапии, изменяющей прогноз пациентов с сердечной недостаточностью, а также персонализированным подходом, основанном на фенотипировании пациентов.

Одним из фенотипов с наиболее неблагоприятным прогнозом является фенотип пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и вторичной (функциональной) митральной регургитацией. Ранее установлена ассоциация тяжелой вторичной митральной регургитации с госпитализациями по поводу декомпенсации сердечной недостаточности и смертностью. Актуальные международные клинические рекомендации рассматривают транскатетерную пластику митрального клапана по методу «край-в-край» у тщательно отобранных пациентов. Противоречивость результатов в отношении улучшения прогноза с использованием транскатетерных вмешательств подчеркивают необходимость инициации и титрования до целевых или максимально переносимых доз лекарств – модифицирующей медикаментозной терапии.

Неотъемлемым компонентом комбинированной четырехкомпонентной терапии у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса являются блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, при этом ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор сакубитрил/валсартан рекомендуется для снижения риска госпитализаций из-за сердечной недостаточности и смерти. Однако, остаются неясными эффекты сакубитрила/валсартана на клинические и инструментальные параметры у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и вторичной митральной регургитацией. Кроме того, требует уточнения оптимальный алгоритм эхокардиографического исследования у пациентов с вторичной митральной регургитацией в реальной амбулаторной клинической практике.

Таким образом, диссертационная работа Макаровской М.В., посвященная сравнительному изучению эффектов сакубитрила/валсартана и валсартана в добавление к базовой терапии пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и вторичной митральной регургитацией, является актуальной с научной и практической точек зрения.

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

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, имеют высокую степень обоснованности, что обусловлено достаточной для получения достоверных результатов выборкой, выбранным дизайном открытого одноцентрового проспективного рандомизированного исследования с активным контролем, использованными методами в соответствии с поставленными задачами.

В исследовании с учетом четко сформулированных критериев включения/ не включения приняли участие 105 мужчин и женщин с хронической сердечной недостаточностью и вторичной митральной регургитацией. В исследовании применены современные клинические,

лабораторные и инструментальные методы в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями. Следует отметить комплексный подход с использованием Шкалы оценки клинического состояния, теста шестиминутной ходьбы, валидированного опросника качества жизни, определением биомаркеров. Сильной и отличительной стороной работы является расширенный протокол эхокардиографии с количественной оценкой митральной регургитации (эффективная площадь отверстия регургитации, объем и фракция регургитации). Методы статистического анализа соответствуют задачам.

Обсуждение результатов исследования аргументировано. Полученные в работе выводы и практические рекомендации полностью основаны на собственных результатах и соответствуют цели и задачам исследования.

Научная новизна и достоверность исследования и полученных результатов

Автором на основании проведенного проспективного рандомизированного контролируемого исследования показано, что у амбулаторных пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и вторичной митральной регургитацией применение в течение 12 месяцев сакубитрила/валсартана по сравнению с применением валсартана ассоциировано с более выраженной благоприятной динамикой клинического статуса (функционального класса сердечной недостаточности) и качества жизни, обратным ремоделированием сердца (уменьшением митральной регургитации, повышением сократительной функции миокарда). Так, автором было установлено, что терапия сакубитрилом/валсартаном по сравнению с валсартаном более выражено влияет на эффективную площадь отверстия регургитации, индекс конечно-диастолического объема левого желудочка, скорость раннего митрального притока (E), отношение скорости митрального притока к скорости митральной кольцевой релаксации (E/E'), индекс объема левого предсердия.

Научно-практическая значимость исследования

Работу отличает высокая практическая значимость. На основании полученных результатов сформулированы конкретные, выполнимые в реальной клинической практике, рекомендации.

Показано, что у амбулаторных пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и вторичной митральной регургитацией в дополнение к стандартному протоколу трансторакальной эхокардиографии целесообразно оценивать показатель эффективной площади отверстия регургитации, который является более точным инструментом оценки насосной функции миокарда левого желудочка в этой популяции пациентов.

Полнота публикации результатов работы

По теме диссертации опубликовано 6 работ, в том числе 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed). В статьях и тезисах в полной мере отражены результаты исследования. Результаты работы представлены на национальных с международным участием, международных научных конференциях.

Структура и содержание диссертации

Структура работы является традиционной. Она состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных наблюдений и обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Диссертация изложена на 117 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 26 рисунками и 27 таблицами. Библиографический указатель содержит 144 источника, из них отечественных – 42, зарубежных – 102.

Во введении представлены актуальность работы, цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость. Первая глава

включает обзор литературы, в котором автор анализирует современные публикации по проблеме сердечной недостаточности и вторичной митральной регургитации, обосновывает актуальность выбранной темы диссертационного исследования.

В главе материалы и методы описаны дизайн исследования, процедура рандомизации, методики, использованные в работе. Приведены критерии включения и не включения в исследование. Представлена подробная клиническая характеристика пациентов, включая сопутствующую патологию и базовую терапию. Указание критериев тяжести митральной регургитации и доли пациентов с различными степенями тяжести митральной регургитации дополнило бы описание. Целесообразно было бы более четко сформулировать конечные точки эффективности (клинические, инструментальные, биомаркеры). В третьей главе отражены результаты собственных наблюдений. Результаты по безопасности (частоте нежелательных явлений), а также описание клинических случаев с наиболее выраженным обратным ремоделированием сердца и уменьшением митральной регургитации дополнили бы полученные результаты и сформулированные выводы. В четвертой главе проводится обсуждение полученных результатов в сопоставлении с российскими и международными данными. Описание ограничений выполненного исследования и обозначение перспектив изучаемой темы расширили бы этот раздел.

Выводы и практические рекомендации непосредственно вытекают из полученных результатов.

Автореферат соответствует общепринятым требованиям, содержит основные положения диссертации.

Диссертационное исследование соответствует паспортам специальностей: 3.1.18 Внутренние болезни, области исследования п. 3, 4; 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология, области исследования п. 18, 20.

Замечания

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

При анализе представленной работы возникли вопросы, которые отражают интерес к выполненному исследованию и не снижают общую положительную оценку:

1. Почему ограничили включение пациентов со сниженной фракцией выброса теми, кто имел фракцию выброса левого желудочка не менее 30%? Распространяются ли полученные Вами выводы и практические рекомендации на пациентов с фракцией выброса менее 30%?
2. Какая доля пациентов достигла целевой дозы сакубитрила/валсартана? Проводился ли анализ эффектов в зависимости от достигнутой дозы сакубитрила/валсартана и других компонентов болезнь-модифицирующей терапии?
3. Проводился ли анализ результатов в зависимости от ишемической и неишемической этиологии сердечной недостаточности? Как Вы считаете, в подгруппе пациентов с предсердной функциональной митральной регургитацией сохраняются обнаруженные эффекты сакубитрила/валсартана в отношении обратного ремоделирования сердца и количественных параметров митральной регургитации?

Заключение

Диссертационная работа Макаровской Марии Владимировны на тему «Клиническая эффективность сакубитрила/валсартана при хронической сердечной недостаточности с вторичной митральной регургитацией и сниженной фракцией выброса», является завершенной научно квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Рязанова Алексея Сергеевича и доктора медицинских наук, профессора Ших Евгении Валерьевны, содержит новое решение актуальной научной задачи – оптимизации медикаментозной терапии пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией

выброса и вторичной митральной регургитацией, позволяющей улучшить клинический статус и способствующей обратному ремоделированию сердца, что имеет существенное значение для внутренних болезней и фармакологии, клинической фармакологии. По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Макаровской М.В. соответствует всем требованиям, в том числе требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Макаровская М.В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.18 Внутренние болезни, 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

Начальник службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов, заведующая кафедрой кардиологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор



Светлана Вадимовна
Виллевальде

Подпись профессора С.В. Виллевальде заверяю:
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор



Александр Олегович
Недошивин

« 01 » _____ 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России), 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. Телефон: +7(812)702-37-30, сайт <http://www.almazovcentre.ru>, e-mail fmrc@almazovcentre.ru