

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук Певзнера
Александра Викторовича на диссертационную работу Чернышевой
Марии Борисовны «Клиническая характеристика, медико-социальная
значимость и профилактика медикаментозно обусловленной
брадикардии», представленную к защите на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности**

3.1.18. Внутренние болезни

Актуальность темы диссертационной работы

Брадиаритмии (БА) представляют собой важную часть клинической кардиологии. Проявления БА разнообразны и часто неспецифичны – от бессимптомного течения до жизнеугрожающих состояний, что, с одной стороны, затрудняет анализ их распространенности, а с другой, обуславливает их медико-социальную значимость.

В клинической картине БА выделяют две основные группы симптомов: церебральные и кардиальные. Постоянные и длительно существующие БА могут проявляться усталостью, повышенной утомляемостью, вялостью, апатией, снижением когнитивной функции. Наиболее ярко проявляются симптомы гипоперфузии головного мозга: при острых нарушениях могут возникать внезапные головокружения, спутанность сознания, в более тяжелых случаях – пресинкопальные и синкопальные состояния вплоть до развернутой картины приступов Морганьи-Эдамса-Стокса. БА могут приводить также к усугублению течения стенокардии, артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности.

Кроме внутренних причин БА, обусловленных дегенеративными, воспалительными, инфильтративными, ишемическими процессами, выделяют и причины внешние. Среди последних ведущее место занимают лекарственные средства, способные подавлять активность проводящей системы сердца. «Традиционными» препаратами с подобным действием считаются сердечные гликозиды, недигидропиридиновые антагонисты медленных кальциевых каналов и бета-адреноблокаторы, причем основным

фактором развития лекарственно-индуцированной БА считают клинически значимое превышение дозы этих препаратов.

Актуальность диссертационной работы Чернышевой М.Б. обусловлена, прежде всего, тем, что она меняет традиционное представление о факторах риска лекарственно-индуцированных БА в условиях современной клинической практики, для которой характерны поли- и мультиморбидность пациентов, полипрагмазия, одновременное ведение пациента несколькими специалистами и невозможность в рутинной практике оценить безопасность всей назначенной ему медикаментозной терапии в комплексе и в динамике, например, при резко снизившейся фильтрационной функции почек; определенный вклад в эту картину вносит и проблема самолечения пациентов. Так, автор наглядно продемонстрировал, что в 9 из 10 случаев медикаментозно обусловленной брадикардии (МОБ), потребовавшей госпитализации, клинические проявления БА развивались при отсутствии превышения разовой и суточной дозы каждого препарата, влияющего на показатели проводящей системы сердца, в отдельности, но за счет суммирования или, возможно, потенцирования действия всех назначенных лекарственных препаратов, нередко – в условиях сниженной фильтрационной функции почек.

Таким образом, работа привлекает внимание медицинского сообщества к проблеме одновременного назначения нескольких (по данным автора, нередко более 4-х) препаратов с брадикардитическим действием, в т.ч. у пациентов пожилого и старческого возраста, при снижении фильтрационной функции почек, а также к факту существования лекарственных средств, для которых пульсурежающее действие не является основным, тем не менее, его нужно учитывать при назначении, особенно в составе комплексной терапии. На основании данных литературы и инструкций к лекарственным препаратам автор сформировала максимально полный на сегодняшний день перечень лекарственных препаратов с выраженным в большей или меньшей степени действием на параметры проводящей системы сердца, которые могут быть

назначены не только кардиологами и терапевтами, но и врачами других специальностей (неврологами, психиатрами, даже офтальмологами).

Достоверность и обоснованность полученных результатов

Автор диссертационного исследования провел большую работу и проанализировал истории болезни 13661 больного для осуществления пилотной части и 34130 случаев в основной части исследования с целью выявления медикаментозно обусловленной брадикардии. Результаты пилотной части исследования основаны на анализе 191 случая МОБ (период включения – 18 месяцев), результаты основной части - 325 случаев МОБ (период включения – три полных календарных года). При этом все случаи МОБ включались последовательно. Ограничением к включению являлось подозрение на нелекарственную причину БА. Таким образом, статистическая мощность исследования явилась достаточной, а критерии включения / исключения – обоснованными для получения достоверных результатов и решения поставленных задач.

Также достоверность и обоснованность результатов исследования базируется на глубоком анализе достаточного количества современных и исторически значимых литературных источников по теме диссертации (n=222) и тщательной статистической обработке полученных данных с применением современных и обоснованных методов статистики.

Выводы полностью основаны на проведенном анализе и четко соответствуют поставленным задачам исследования.

Научная новизна исследования

Впервые в кардиологической практике клинические случаи нежелательной лекарственной реакции рассматриваются как объект изучения в формате регистра, при этом негативные последствия брадикардического действия изучаются не для отдельно взятого лекарственного средства, как это принято в клинических исследованиях, а в комплексе для всей

назначенной данному пациенту медикаментозной терапии, что более точно отражает ситуацию в рутинной клинической практике.

Впервые МОБ анализируется не в рамках представления отдельных клинических случаев или серии случаев передозировки брадикардических лекарственных препаратов, а комплексно – как медико-социальная проблема со своими предпосылками, потребностями в определенных видах медицинской помощи и мерами профилактики.

Впервые продемонстрирована значительная частота возникновения МОБ при соблюдении инструкции к отдельно взятым лекарственным средствам, но без учета комплексного действия всей применяемой пациентом терапии.

Впервые доказана важность выбора расчетного метода оценки фильтрационной функции почек в строгом соответствии с инструкцией к каждому конкретному пульсурежающему лекарственному средству.

Впервые сформирован максимально полный на сегодняшний день перечень лекарственных средств, обладающих брадикардическим действием, что позволило разработать универсальные для разных специальностей рекомендации по профилактике МОБ.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности, замечания по оформлению

Диссертация Чернышевой М.Б. написана в классическом стиле и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы, четыре главы, посвященных результатам исследования и их обсуждению, заключение, выводы, практические рекомендации, список принятых сокращений, список литературы и приложения.

Работа изложена на 158 страницах печатного текста, содержит 222 источника, из них – 78 отечественных и 144 зарубежных, иллюстрирована 13 рисунками, 29 таблицами, двумя клиническими примерами.

Во введении автором четко показана актуальность работы, корректно сформулированы цель и задачи исследования.

В главе, посвященной обзору литературы, на основании клинических рекомендаций и результатов современных исследований продемонстрировано ведущее место болезней системы кровообращения в структуре заболеваемости населения, актуальность и виды нежелательных лекарственных реакций в современном практическом здравоохранении, обосновывается целесообразность научного анализа МОБ и обсуждаются ограничения предшествующих работ, посвященных данной проблеме. В частности, показано, что проблеме МОБ отводится малая часть научных публикаций, при этом, в основном, зарубежных и имеющих формат описания клинического случая или серии случаев.

В главе «Материалы и методы исследования» даны общая характеристика проводимого исследования, выполнение этических норм, описание используемых материалов и методов. Подробно представлены принципы формирования изучаемой когорты пациентов и отдельных ее подгрупп, используемые клинические, математические и статистические методы анализа.

В последующих четырех главах последовательно, в соответствии с поставленными задачами, приводятся результаты пилотной и основной частей исследования и их обсуждение.

Дается клинико-демографическая характеристика изучаемой когорты пациентов с МОБ, доказывающая преобладание пациентов женского пола, пожилого и старческого возраста, существенную тяжесть анализируемых случаев МОБ, в т.ч. требующих ведения в условиях отделения реанимации и в ряде случаев приводящую к летальному исходу.

Приводится сравнительный анализ случаев МОБ вследствие абсолютной и относительной передозировки пульсурежающих лекарственных средств; обосновываются факторы, приводящие к развитию МОБ: бесконтрольный прием нескольких пульсурежающих лекарственных

препаратов, сниженная фильтрационная функция почек (и для абсолютной, и для относительной передозировки), клинически значимое превышение разовой и/или суточной дозы пульсурежающих лекарственных препаратов (только для абсолютной передозировки).

Проведен анализ состояния фильтрационной функции почек как фактора безопасности применения лекарственных средств, потенциально влияющих на функцию проводящей системы сердца.

Проанализированы особенности МОБ у пациентов пожилого и старческого возраста. В частности, показано ухудшение с возрастом прогноза при развитии МОБ и, в целом, сопоставимость количества применяемых накануне госпитализации пульсурежающих препаратов у лиц пожилого и старческого возраста по сравнению с более молодыми.

Заключение диссертации изложено в традиционном стиле и обобщает важнейшие результаты, на основании которых далее сформулированы выводы.

Выводы и практические рекомендации сформулированы обоснованно и четко, полностью соответствуют поставленным задачам.

Практическая значимость исследования

Результаты исследования внедрены в образовательный процесс кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, кафедры поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, в практику работы поликлиники Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер», Государственное учреждение здравоохранения «Липецкая городская поликлиника №2», Государственное учреждение здравоохранения «Липецкая городская больница №4 «Липецк-Мед», использованы при разработке Информационно-методического письма «О предупреждении медикаментозно

обусловленной брадиаритмии в терапевтической, кардиологической и гериатрической практике» (утверждено МЗ РО №ВХ/11-14451 от 17.12.2019).

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

По теме диссертации опубликовано 23 печатных работ, в т.ч. 4 статьи в журналах, включенных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, и 2 статьи – в Scopus-индексируемых изданиях. Получено свидетельство о государственной регистрации электронной базы данных №2021620184.

В целом работа написана грамотно. Принципиальных замечаний к работе нет. Единичные опечатки, стилистические погрешности не снижают её научную ценность.

Заключение

Диссертация Чернышевой Марии Борисовны на тему: «Клиническая характеристика, медико-социальная значимость и профилактика медикаментозно обусловленной брадикардии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача: доказана медико-социальная значимость медикаментозно обусловленной брадикардии и разработаны меры по ее профилактике.

Диссертация соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842, предъявляемым к диссертации на соискание степени кандидата наук, а ее автор, Чернышева Мария Борисовна,

достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Официальный оппонент:

Заместитель директора НИИ клинической кардиологии,
руководитель лаборатории интервенционных методов
диагностики и лечения нарушений ритма,
проводимости сердца и синкопальных состояний
ФГБУ «НМИЦ кардиологии
имени академика Е.И.Чазова» Минздрава России,
доктор медицинских наук
(14.01.05 - Кардиология)

Певзнер Александр Викторович

Адрес: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а
Электронный адрес: info@cardioweb.ru
Телефон: 8-800-707-44-19

Подпись д.м.н. Певзнера А.В. заверяю
Ученый секретарь диссертационного Совета
ФГБУ «НМИЦ кардиологии
имени академика Е.И.Чазова» Минздрава России,
доктор медицинских наук

01 июня 2022 г.



Ускач Татьяна Марковна