

## ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, завідуючого відділом серцевої недостатності ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України Воронкова Леоніда Георгійовича на дисертаційну роботу Кацитадзе Ігоря Юрійовича “Вплив різних шляхів контролю частоти серцевих скорочень на толерантність до фізичного навантаження, її гемодинамічне забезпечення та функцію міокарду у післяінфарктних хворих з хронічною серцевою недостатністю і помірно зниженою фракцією викиду”, представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

*Актуальність теми.* Частота серцевих скорочень (ЧСС) є одним з найважливіших фізіологічних параметрів, що найбільш часто оцінюються лікарями в щоденній практиці. Сьогодні ЧСС розглядається як основний фактор, що визначає потребу міокарда в кисні і рівень метаболічних запитів організму, її збільшення асоціюється зі значним підвищенням кардіоваскулярної і загальної смертності у всіх хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС). Препаратами вибору для зменшення ЧСС є  $\beta$ -адреноблокатори ( $\beta$ -АБ). На жаль, цільова доза цих препаратів на практиці досягається менш ніж в половині випадків, що пов'язано з появою побічних ефектів препаратів (загальної слабкості, бронхоспазму, гіпотензії) ще до моменту оптимального зниження ЧСС. Івабрадин - перший препарат, який діє тільки на зниження ЧСС, шляхом пригнічення іонних каналів в синусовому вузлі серця. Відсутність негативного інотропного ефекту дозволяє зберегти скоротливість міокарду, що особливо актуально щодо пацієнтів з перенесеним інфарктом міокарду та систолічною дисфункцією ЛШ. Важливою перевагою івабрадину перед існуючими антиангінальними засобами є практично повна відсутність побічних дій. Таким чином, використання івабрадину, як компоненту комбінованої

терапії разом з  $\beta$ -адреноблокаторами потенційно може мати суттєві переваги перед використанням повних доз  $\beta$ -АБ.

Таким чином, дисертаційна робота Кацитадзе І. Ю. є надзвичайно своєчасною і важливою для практичної медицини, вона присвячена дослідженню фармакологічних методів лікування хворих з ХСН зі зниженою функцією лівого шлуночка на основні клінічних проявів, структурно-функціонального стану серця, толерантності до фізичного навантаження, показників пульсової хвилі та міокардіального стресу у хворих з ХСН.

***Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.*** Дисертаційна робота виконана в рамках комплексної науково-дослідницької теми кафедри внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України «Патофізіологічні механізми та нові підходи до лікування різних клінічних форм хронічної серцевої недостатності» (№ державної реєстрації 0112U003502). Автор є співвиконавцем цієї науково-дослідницької роботи.

***Наукова новизна отриманих даних.*** Науковою новизною дослідження слід визнати запропонований напрямок, що обґрунтовує ефективність та безпечність застосування комбінації івабрадину та бісопрололу в лікуванні хворих з пероральних форм препаратів заліза у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця ХСН з ФВ 35-45%.

Вперше було показано перевагу використання комбінованої терапії щодо зниження мінімальної та середньонічної ЧСС за даними 24-годинного моніторингу ЕКГ за методом Холтера у хворих ХІХС зі ФВ 35-45%.

Вперше доведено факт збільшення ЧСС на піку навантаження в групі комбінованої терапії протягом 6 місячного лікування, що асоціюється зі збільшенням толерантності до фізичного навантаження.

Вперше отримані дані щодо показників пульсової хвилі у хворих ХСН з помірним зниженням ФВ, що підтверджує безпечність використання комбінаційної терапії з використанням меншої дози  $\beta$ -АБ щодо зменшення аугментації в аорті та переваги контролю ЧСС відносно повнодозової терапії

$\beta$ -АБ щодо аугментації пульсової хвилі, цСАТ і показників жорсткості артерій еластичного і м'язового типу.

**Практичне значення отриманих результатів.** На основі застосування сучасних інструментальних та лабораторних методів, визначена безпечність зменшення ЧСС за допомогою комбінації бісопрололу та івабрадину у хворих на хронічною ішемічною хворобою серця стосовно збільшення тиску аугментації в висхідній аорті та як наслідок підвищення цСАТ. Обґрунтовані практичні рекомендації щодо використання цих двох методів контролю ЧСС у такої категорії пацієнтів, визначені переваги та недоліки комбінованої терапії івабрадину та  $\beta$ -АБ та монотерапії повними дозами  $\beta$ -АБ стосовно показників центральної і периферичної гемодинаміки, ТФН і добової ектопічної активності міокарду.

Отже, робота Кацитадзе І.Ю. згідно аналізу наукової новизни і практичного значення може бути визнана як така, що є актуальною і може бути використаною в наукових доробках і роботі медичних закладів.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Робота побудована на достатній кількості спостережень – 85 хворих з ІХС внаслідок перенесеного ГІМ з зубцем Q більш ніж за 3 місяці до включення пацієнта в дослідження і ХСН з ФВ 35-45%, що обстежені за допомогою сучасних методів, які включали ЕКГ в 12 відведеннях в спокої, оцінку систолічної та діастолічної функцій ЛШ за допомогою двовимірної ЕхоКГ та імпульсної тканинної доплерографії, 24-годинний моніторинг ЕКГ за методом Холтера, визначення толерантності до фізичного навантаження за допомогою тредміл теста, аналіз пульсової хвилі за допомогою апланаційної тонометрії, визначення рівня NTproBNP. Отже, методичний рівень є сучасним і високим, кількість пацієнтів в обстеженні – адекватною меті і задачам. Здобувачем використані адекватні методи статистичної обробки матеріалу із застосуванням сучасних комп'ютерних програм, що дозволило сформулювати основні положення дисертаційного дослідження, зробити висновки і практичні рекомендації, які є обґрунтованими і достовірними.

***Оцінка змісту дисертації та її завершеності.*** Дисертаційна робота та автореферат за обсягом і структурою повністю відповідають вимогам Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 та відповідають спеціальності «кардіологія – 14.01.11», викладені українською мовою. За обсягом повний текст дисертаційної роботи складає 166 сторінок, робота ілюстрована 14 таблицями, 12 рисунками. Робота побудована за класичною схемою – вступ, огляд літератури, глави клінічної характеристики обстежених хворих та методів дослідження, результатів власних досліджень в 3 підрозділах, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації та список використаних джерел, який містить 178 літературних найменувань (13 кирилицею та 165 латиницею).

***Аналіз розділів дисертації, їх наукова новизна та практичне значення.***

Робота розпочинається із вступу, в якому приведена актуальність вибраного наукового спрямування, доведений зв'язок з науковими програмами, планами, темами, мета і задачі проведеного дослідження, об'єкт, предмет і методи дослідження, наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, висвітлено особистий внесок здобувача, наведені етапи апробації проведеної роботи з вказівкою на наукові форуми, де оприлюднені власні результати, кількість публікацій.

Огляд літератури на достатній кількості проаналізованих робіт, як в Україні, так і поза її межами, висвітлює проблему впливу контролю ЧСС на показники гемодинаміки та прогноз хворих з ХСН та ХІХС, застосування сучасних методів діагностики та лікування післяінфарктних хворих з помірною ХСН і зниженою ФВ, розглянуті методичні і наукові підходи щодо ефективності та безпеки лікування таких хворих як монотерапією бета-адреноблокаторами, так і використання івабрадину в комбінації з бета-адреноблокаторами.

В розділі «Матеріал і методи дослідження» представлена клінічна характеристика обстежених хворих, описані клінічні характеристики, надані

характеристики використаних методів згідно протоколу дослідження. Повноцінно, з описом виконаних методик і посиланням на літературні джерела, представлені методики оцінки систолічної та діастолічної функції ЛШ, аналізу показників пульсової хвилі, визначення толерантності до фізичного навантаження, наведені принципи проведення доплер-ехокардіографії, визначення добової ектопічної активності та моніторингу ЕКГ за методом Холтера та математичних методів аналізу отриманих результатів.

В третьому розділі представлені результати власних досліджень, щодо порівняльної оцінки комбінації бісопрололу з івабрадином та монотерапії бісопрололом на клінічний перебіг, добову ЧСС, показники ектопічної активності та толерантності до фізичного навантаження у хворих з хронічною ішемічною хворобою серця з помірно зниженою ФВ ЛШ в динаміці 6 місячного спостереження.

В четвертому розділі приведені результати порівняльної оцінки впливу зменшення ЧСС за допомогою комбінації івабрадина та бісопролола в порівнянні з монотерапією бісопрололом на загальну та повздовжню систолічну функцію лівого шлуночка у хворих з ХІХС та помірно зниженою ФВ за даними довготривалого спостереження, проведена оцінка впливу еквівалентного контролю ЧСС в спокої за допомогою комбінації івабрадина та бісопролола в порівнянні з монотерапією бісопрололом на діастолічну функцію лівого шлуночка у таких хворих.

В п'ятому розділі роботи наведені результати аналізу і порівняння ефективності комбінованої терапії івабрадином та бісопрололом на показники пульсової центральної гемодинаміки, пілсьянавантаження ЛШ та міокардіального стресу у хворих з хронічною ішемічною хворобою серця та помірно систолічною дисфункцією ЛШ.

В розділі «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» проведений підсумовуючий аналіз отриманих результатів в співставленні з літературними даними.

Висновки і практичні рекомендації побудовані на отриманих дисертантом даних, є обґрунтованими, науково виваженими, що дозволяє дійти до

положення автентичності мети і задач дослідження та отриманих висновків. Отже, дисертація є завершеною самостійною роботою, зміст автореферату повністю відображає основні положення дисертаційної роботи.

**Повнота викладення основних положень дисертаційної роботи.** В межах виконання дисертаційного дослідження матеріали відображені у 15 наукових роботах, з них 5 статей у наукових фахових виданнях, внесених до переліку фахових видань України, публікації в яких зараховуються до числа основних публікацій за темою дисертації, в тому числі 2 одноосібно; 3 входять до міжнародних наукометричних баз, 1 в іноземному науковому виданні, 9 тез доповідей на міжнародних науково-практичних конференціях.

**Недоліки, зауваження і побажання.** Під час рецензування дисертаційного дослідження принципових зауважень не виникло – виявлені незначні стилістичні помилки. Оформлення автореферату і дисертаційної роботи відповідає вимогам Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 та відповідають спеціальності «кардіологія – 14.01.11».

***До дисертанта виникли запитання:***

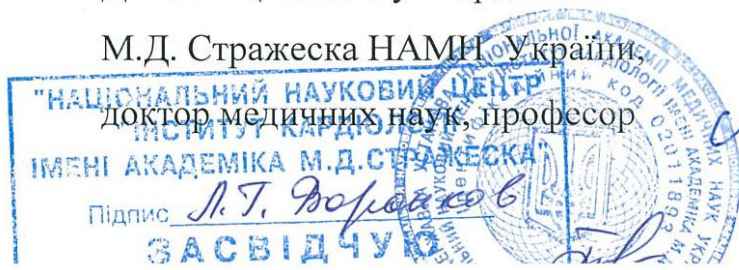
1. Як Ви вважаєте, чи можуть результати Вашої роботи, отримані з використанням бісопрололу в якості препарату монотерапії та в комбінації з івабрадином, бути застосовані у випадку використання інших препаратів групи бета-адреноблокаторів?
2. Чим вмотивовані Ваш вибір саме бісопрололу як представника ряду бета-адреноблокаторів в данному дослідженні?
3. Чи вважаєте Ви адекватним, з позиції можливого впливу на довготерміновий прогноз виживання, зростання ЧСС на піку навантаження та, відповідно подвійного добутку, в групі комбінованої терапії порівняно з групою монотерапії бета-адреноблокаторами через 2 та 6 місяців лікування у данної категорії хворих?

**Висновок.** Дисертаційна робота Кацитадзе Ігоря Юрійовича “Вплив різних шляхів контролю частоти серцевих скорочень на толерантність до фізичного навантаження, її гемодинамічне забезпечення та функцію міокарду у післяінфарктних хворих з хронічною серцевою недостатністю і помірно зниженою фракцією викиду”, виконана в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця МОЗ України і подана до захисту в спеціалізовану раду Д 26.616.01 у Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія, є закінченим науковим дослідженням з новими науковими даними та вирішує актуальну задачу сучасної медицини - удосконаленню рекомендацій по підвищенню ефективності терапії хворих з хронічною ішемічною хворобою серця та ХСН з ФВ 35-45% на основі порівняння комбінованої терапії з використанням івабраину та бісопрололу та монотерапії бісопрололом протягом 6 місяців.

Таким чином, за методичним рівнем досліджень, теоретичною та практичною цінністю, науковою новизною результатів, об’єктивністю та обґрунтованістю висновків та практичних рекомендацій, повнотою викладу отриманих даних в опублікованих роботах, дисертаційна робота відповідає вимогам Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 та відповідає спеціальності «кардіологія – 14.01.11», а здобувач заслуговує присудження йому наукового ступеня кандидата медичних наук.

Завідувач відділу серцевої недостатності  
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка  
М.Д. Стражеска НАМН України»

доктор медичних наук, професор



Л.Г. Воронков