

ВІДЗИВ

офіційного опонента доктора медичних наук, професора завідуючої відділом гіпертонічної хвороби Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України Свіщенко Євгенії Петрівни на дисертаційну роботу Христофорової Ганни Михайлівни «Вплив препаратів метаболічної дії триметазидину та калієвої й магнієвої солей глюконової кислоти на функціональний стан серцево-судинної системи у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою в похилому віці» представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія

Актуальність теми. Ішемічна хвороба серця (ІХС), гіпертонічна хвороба (ГХ) та їх поєднання залишаються головною причиною смертності та інвалідизації населення в Україні, як і в цілому світі. Сучасна стратегія лікування хворих на ГХ та ІХС спрямована на зменшення смертності, розвитку ускладнень, зменшення симптомів хвороби та поліпшення якості життя. В перелік медикаментів, які регламентуються сучасними європейськими та національними рекомендаціями, включені антиагреганти, гіполіпідемічні антиангінальні та гіпотензивні засоби, як ад'ювантна терапія при ІХС - препарат метаболічної дії триметазидин. В основі дії триметазидину лежить корекція притаманних серцево-судинним захворюванням порушень окислювального метаболізму: фармакологічне пригнічення активності 3-кетואцил-СоА-тіолази в мітохондріях за рахунок зниження β-окислення вільних жирних кислот і збільшення утилізації глюкози, призводить до підвищення стійкості міокарду до ішемії. На теперішній час накопичена вагома доказова база щодо ефективності триметазидина у лікуванні хворих зі стабільною стенокардією. Разом з тим, залишається відкритим питання щодо можливості модифікації перебігу ГХ як найчастішого коморбідного стану (більш як 80 %) у хворих на ІХС в похилому та старечому віці.

Вивчення ефективності метаболічних ліків які впливають на інші, не пов'язані з окисненням вільних жирних кислот шляхи енергетичного метаболізму, також є актуальним для покращення перебігу захворювань у хворих похилого віку, у яких використання стандартного лікування часто буває обмежено.

Актуальність дисертаційній роботі Христофорової Г. М. обумовлено тим, що в неї розглянуті питання щодо використання препаратів триметазидину та калію й магнію глюконату для оптимізації лікування хворих на ІХС в поєднанні з ГХ в похилому віці. на підставі комплексного вивчення їх впливу на клінічний перебіг захворювань та функціональний стан серцево-судинної системи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.
Дисертаційна робота виконана як фрагмент планових наукових тем відділу клінічної та епідеміологічної кардіології ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України»: «Вікові особливості порушення морфо-функціонального стану серцево-судинної системи та гемокоагуляції при гіпертонічній хворобі, асоційованій з ІХС та цукровим діабетом: механізми розвитку та шляхи корекції» (номер державної реєстрації 0106U001527) та «Встановити фактори формування, критерії оцінки та вплив комбінованої терапії на стан серця та магістральних артерій у хворих старшого віку з артеріальною гіпертензією та кардіо-церебральними ускладненнями» (номер державної реєстрації 0109U001717).

Наукова новизна отриманих даних.

Наукова новизна роботи полягає в тому, що вперше застосовуючи комплексний підхід показано позитивний ефект та полімодальність впливу метаболічних препаратів триметазидину та КМГ у складі стандартної терапії у літніх хворих при поєднанні у них ІХС та ГХ. Вперше показано вплив комбінованої метаболічної та гіпотензивної терапії на циркадні ритми артеріального тиску (АТ) - зменшення числа пацієнтів з нічною гіпертензією під впливом триметазидину, та скорочення кількості хворих з недостатньою

ступеню нічного зниження АТ під впливом КМГ. Важливим є встановлення зв'язків між відновленням циркадних ритмів АТ та покращенням функції судинного ендотелію та пов'язаних з нею змін пружно-в'язкі властивості артерій та вегетативної регуляції під впливом триметазидину та залежність між додатковими ефектами КМГ та впливом препарату на частоту серцевих скорочень та вегетативну регуляцію.

Практичне значення одержаних результатів. Встановлення позитивного впливу метаболічних препаратів триметазидину та калію і магнію глюконату у складі базисної терапії у літніх хворих на ІХС в поєднанні з ГХ дозволили визначити спосіб підвищення ефективності лікування цієї категорії хворих, розробити методи оцінки ефективності призначеної терапії та рекомендації для практичного застосування препаратів (Патент України на корисну модель № 65222 та № 837900).

Враховуючи викладене, дисертаційна робота Христофорової Г. М. може бути визнана, як така, що має актуальність, наукову новизну та практичне значення та її результати можуть бути використані в закладах охорони здоров'я.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. В дисертаційній роботі чітко актуалізована проблема, конкретно сформульовані ціль та завдання дослідження. Робота ґрунтується на достатній кількості обстежених хворих – 120 пацієнтів. Сформовані вибірки були ретельно підібрані та зіставні за основними параметрами. Усі дослідженні отримували лікування відповідно міжнародними та національним стандартами та були комплексно обстежені з використанням сучасних функціональних та біохімічних методів. Згідно до завдання дослідження були встановлені основні механізми підвищення ефективності лікування хворих на ІХС в поєднанні з ГХ в похилому віці. Отримані результати представлені дисертантом у наукових положеннях, висновках та практичних рекомендаціях відповідно до цілі та завдання дослідження.

Для оцінки отриманих результатів автором широко використовувалися методи основного статистичного, непараметричного та множинного регресійного аналізу, представлених в програмному модулю “Statistica 6.0”. Таким чином, основні положення дисертаційної роботи є достовірними та відповідають встановленим вимогам.

Оцінка змісту дисертації та її завершеності. Дисертаційна робота та автореферат є завершеним науковим рукописом та відповідають встановленим вимогам Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567. Обсяг дисертації складає 195 сторінок, робота ілюстрована 32 таблицями та 35 рисунками, список використаних джерел містить 240 літературних найменувань. Автореферат та наукові публікації дисертанта досить повно відображають основні положення дисертаційної роботи, отримані результати та висновки.

Аналіз розділів дисертації, їх наукова новизна та практичне значення.

У вступі в дисертацію розкрито актуальність виконаної роботи та її зв'язок з науковими темами підрозділу де виконувалася дисертація. Сформульовані мета і задачі дослідження, визначено об'єкт, предмет і методи дослідження, показана наукова новизна та практичне значення отриманих результатів наведено особистий внесок здобувача.

Обсяг огляду літератури відповідає встановленим вимогам та складається з трьох підрозділів. Посилання на літературні джерела складено за їх першою появою у тексті роботи. В літературному огляді обґрунтовується доцільність використання препаратів, які покращують енергетичний метаболізм з огляду на вікові зміни серцево-судинної системи та патогенез ІХС та артеріальної гіпертензії, висвітлюються сучасні підходи, щодо метаболічної терапії, її перспективи та проблеми.

В другому розділі надані основні етапи дослідження: критерії встановлення діагнозу ІХС та ГХ, основні критерії включення та виключення

з дослідження, представлена клінічна характеристика обстежених хворих та їх розподіл, згідно призначеному лікуванню.

В підрозділі 2.1 детально, з посиланням на літературні джерела описані методики проведення велоергометрії, добового моніторингування АТ та електрокардіограми, варіабельності серцевого ритму, сфігмографії та визначення функціонального стану ендотелію.

В третьому та четвертому розділі власних результатів розглядається вплив триметазидину та КМГ на функціональний стан серцево-судинної системи у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ в похилому віці: антиангінальну та антиішемічну дію препаратів в умовах фізичного стресу та при повсякденному навантажуванні, результати офісного вимірювання та добового моніторингування АТ, вплив препаратів на вегетативну регуляцію серцевого ритму. Важливими висновками цієї частини роботи слід вважати встановлення додаткового впливу терапії з використанням триметазидину та КМГ на рівень АТ, особливо в нічні часи, та покращення структури добового ритму АТ і зменшення кількості хворих з Night-peaker типами під впливом триметазидину та Non-dipper типом – під впливом КМГ. Не менш актуальним є і визначення впливу терапії з використанням КМГ на частоту серцевих скорочень (ЧСС) та її зв'язок з покращенням функціонування серцево-судинної системи під час фізичного стресу та антиангінальною та антиаритмічною дією препарату. Для оцінки гемодинамічних параметрів під час фізичного навантажування дисертантом запропоновано використання коефіцієнтів приросту ЧСС та АТ на одиницю виконаної роботи (патент України № 837900). Автором встановлено суттєве зниження систолічного АТ, ЧСС та максимальної потреби у кисні на одиницю виконаної роботи як під впливом триметазидину, так і при використанні КМГ, що свідчить об економізації роботи серцево-судинної системи.

Вплив метаболічних препаратів триметазидину та КМГ на функціональний стан судинного ендотелію та пружно - в'язки властивості артерій висвітлено у п'ятому розділі роботи. Надані данні свідчать про

наявність відмінностей відносно дії триметазидину та КМГ на ці показники. У хворих на ІХС в поєднанні з ГХ в похилому віці використання триметазидину супроводжувалося як покращенням функціонального стану ендотелію, так і зменшенням швидкості розповсюдження пульсової хвилі по судинах м'язового та еластичного типів, що є досить важливим для зменшення ризику ускладнень. При застосуванні КМГ, при порівнянні з стандартною терапією реєструвалося вірогідно зростання концентрації стабільних метаболітів NO при відсутності суттєвих розбіжностей відносно зростання ендотелійзалежної вазодилатації та зменшення швидкості розповсюдження пульсової хвилі.

В останньому розділі власних досліджень дисертантом, використовуючи методи статистичного аналізу показані механізми позитивної дії триметазидину та КМГ у складі стандартного лікування.

Використовуючи покроковий регресійний аналіз та кореляційні методи дисертантом встановлено, що основою додаткового гіпотензивного ефекту при використанні триметазидину є, по-перше - вплив препарату на функціональний стан судинного ендотелію, по-друге - зменшення симпатичних впливів на серцевий ритм та по - третє – зменшення швидкості пульсової хвилі по судинах в'язевого типу. Для КМГ найбільш значущим фактором є вплив на ЧСС та на вегетативну регуляцію серця.

В підсумках роботи автором, використовуючи порівняльний аналіз надані переваги застосування триметазидину та КМГ у складі стандартної терапії при лікуванні хворих похилого віку в умовах поєднання ІХС та ГХ.

Дисертація Христофорової Г. М. є самостійною науковою роботою. Результати роботи викладені в висновках та практичних рекомендаціях, які є обґрунтованими та відповідають встановленій меті та завданням дослідження. Основні положення роботи повністю відображені в авторефераті дисертації.

Повнота викладення основних положень дисертації в опублікованих працях. Результати роботи надані в 19 наукових роботах. Опубліковано 5 статей у фахових виданнях України, одна стаття в іноземному виданні, що входить до наукометричної бази даних РІНЦ, 1 стаття у періодичному виданні та 10 тез в матеріалах наукових форумів. За результатами роботи отримано 2 деклараційних патентів України на винаходи.

Недоліки, зауваження і побажання. Під час рецензування дисертаційної роботи визначені окремі стилістичні помилки. Не всі малюнки однаково інформативні. В деяких малюнках відсутні вказівки на достовірність результатів. Ці недоліки не є суттєвими і не впливають на загальну оцінку роботи.

До дисертанта виникли запитання:

1. Як пояснити вплив метаболічних препаратів на циркадний ритм АТ?
2. Які механізми впливу триметазидину та КМГ на варіабельність серцевого ритму?

Висновок. Дисертаційна робота Христофорової Ганни Михайлівни «Вплив препаратів метаболічної дії триметазидину та калієвої й магнієвої солей глюконової кислоти на функціональний стан серцево-судинної системи у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою в похилому віці», виконана в ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України» і подана до захисту в спеціалізовану раду Д 26.616.01 в ДУ «ННЦ «Інституті кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія вирішує важливу проблему – додаткове призначення препаратів метаболічної спрямованості триметазидину та калієвої та магнієвої солей глюконової кислоти підвищує ефективність лікування літніх хворих на ІХС, що поєднується з ГХ.

Таким чином, методичний рівень дисертаційної роботи, теоретична та практична значущість, наукова новизна, обґрунтованість висновків, практичний вихід, повнота відображення отриманих результатів дослідження в публікаціях відповідає вимогам Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю «кардіологія – 14.01.11».

Завідуюча відділом гіпертонічної хвороби
Державної установи
«Національний науковий центр
«Інститут кардіології імені академіка
М. Д. Стражеска» Національної академії
медичних наук України,
доктор медичних наук, професор



Є. П. Свіщенко

