

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, завідуючої відділом клінічної та епідеміологічної кардіології ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України» Єни Лариси Михайлівни 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. Вкрай висока поширеність хронічної серцевої недостатності (ХСН), ендемічний характер її зростання в світі диктує необхідність як профілактики, так і підвищення ефективності її лікування з покращенням прогнозу і якості життя хворих. Відомо, що майже третина хворих з ХСН після адекватного лікування потребують госпіталізації упродовж 6-12 місяців. Контроль ЧСС, як одного з найважливіших прогноз модифікуючих чинників, у даної категорії хворих є важливою терапевтичною метою в клінічній практиці. Зв'язок зменшення ЧСС з поліпшенням прогнозу у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС) і ХСН зі зниженою фракцією викиду (ФВ) I-IV класу за NYHA був встановлений при лікуванні β -адреноблокаторами (β -АБ) в багатоцентркових рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях. Певні обмеження, пов'язані з використанням β -АБ, ініціювали розробку препарату з принципово новим механізмом дії - блокадою If-каналів синусового вузла - івабрадину, який уповільнює серцевий ритм і при цьому не виказує побічних ефектів, притаманних β -АБ. Результати ряду багатоцентркових досліджень засвідчили ефективність контролю ЧСС з використанням івабрадину у хворих з ХСН. Розробка шляхів

підвищення ефективності лікування хворих на ІХС, ускладнену ХСН, лежить в тому числі в площині раціонального використання препаратів з різними механізмами дії у широкої категорії хворих з коронарогенною ХСН - з різною тяжкістю систолічною дисфункцією, в умовах мультиморбідності.

Вище наведене засвідчує актуальність та важливість для практичної дисертаційної роботи Кацитадзе І. Ю., яка, базуючись на порівняльних дослідженнях динаміки клінічної симптоматики та впливів комбінованої терапії β -АБ та івабрадину і монотерапії β -АБ на толерантність до фізичного навантаження та його гемодинамічне забезпечення, морфофункціональний стан серця, пружньо-в'язкі властивості артеріальних судин, шлуночково-артеріальну взаємодію у хворих з ХСН зі помірно зниженою ФВ, обґрунтовує шляхи підвищення ефективності лікування цієї категорії хворих.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Представлена до захисту дисертація являє собою фрагмент науково-дослідницької роботи «Патофізіологічні механізми та нові підходи до лікування різних клінічних форм хронічної серцевої недостатності» (№ державної реєстрації 0112U003502), яка виконувалась в Національному медичному університеті ім. О.О. Богомольця МОЗ України на кафедрі внутрішньої медицини № 2. Кацитадзе І. Ю. є співвиконавцем кафедральної науково-дослідницької роботи.

Наукова новизна отриманих даних. Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в визначенні патогенетичних механізмів, що зумовлюють клінічну ефективність терапії ХСН ішемічного генезу з використанням блокатора If-каналів синусового вузла івабрадину в комбінації з β -АБ бісопрололом.

Вперше в умовах добового моніторингу ЕКГ було показано перевагу використання комбінованої терапії щодо регуляції частоти серцевих скорочень (ЧСС): при забезпеченні еквівалентного зниження максимальної та середньоденної ЧСС на відміну від монотерапії β -АБ комбінованій терапії бісопрололом та івабрадином не притаманний жорсткий контроль ЧСС з

надмірним зниженням ЧСС за даними зниження мінімальної та середньонічної ЧСС.

Вперше встановлено переваги менш жорсткого контролю ЧСС в умовах фізичного стресу: більший приріст ЧСС на піку фізичного навантаження, що відображає більший діапазон хронотропного резерву, у групі комбінованої терапії асоціює зі більшим зростанням толерантності до фізичного навантаження, що є однією з центральних мішеней в лікуванні хворих з ХСН.

Вперше отримані дані щодо позитивного впливу комбінованої терапії з використанням бісопрололу та івабрадину на пружно-еластичні характеристики артерій. Як показав автор, ця особливість дії комбінованої терапії забезпечує меншу аугментацію пульсової хвилі, що, в свою чергу асоціює з покращенням кардіо-артеріальної взаємодії та зменшенням систолічного тиску в аорті. Сукупність кардіальних та позакардіальних впливів комбінованої терапії забезпечує і відчутний клінічний ефект: зменшення тяжкості ХСН підтверджується динамікою рівня натрійуретичного пептиду.

Практичне значення отриманих результатів. На підставі отриманих результатів автором обґрунтовані і сформульовані практичні рекомендації щодо доцільноті, ефективності та безпечності комбінованої терапії бісопрололом та івабрадином в лікуванні хворих на ІХС на початкових стадіях ХСН, що адресуються кардіологам, терапевтам, лікарям сімейної практики. Доцільність використання комбінованої терапії в порівнянні з повнодозовою терапією β -АБ автор підтверджує більш виразною позитивною динамікою клінічної симптоматики, толерантності до фізичного навантаження, зменшенням рівня NTproBNP, зниженням добової ектопічної активності міокарду.

Таким чином, дисертаційна робота Кацитадзе І.Ю. має безсумнівну наукову новизну та значення для практичної медицини.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертациї. Результати дослідження

базуються на обстеженні та достроковому спостереженні за репрезентативною групою пацієнтів: згідно критеріям включено 85 хворих на ІХС, ускладнену ХСН, які перенесли гострий інфаркт міокарду. Контрольну групу склали 30 здорових осіб. Дизайн тривалого клінічного дослідження відповідає його меті та завданням: хворі були розподілені на 2 групи: монотерапії бісопрололом і комбінованої терапії з титрацією дози івабрадину. Хворі обох груп були співставні за віком, статтю, наявністю артеріальної гіпертензії та цукрового діабету, локалізацією та часом від перенесеного інфаркту міокарда, характером медикаментозної терапії.

Для реалізації поставлених задач буди реалізовані сучасні, високоінформативні методи дослідження: двовимірна ЕхоКГ та імпульсна тканинна доплерографія, 24-годинний моніторинг ЕКГ, апланаційна тонометрія з визначенням характеристик пружно-в'язких властивостей артерій, показників, шлуночково-артеріальної взаємодії, тест з дозованим фізичним навантаженням (тредміл тест), імуноферментне визначення рівня NTproBNP. Таким чином, рецензовану роботу характеризують сучасний методичний рівень і достатня для вирішення поставлених задач кількість пацієнтів. Обробку даних виконано з використанням прикладних програм “Statistica” та MS Excel, що дозволило сформулювати основні положення дисертаційного дослідження, зробити висновки і практичні рекомендації, які є обґрунтованими і достовірними.

Оцінка змісту дисертації та її завершеності. Аналіз змісту, обґрунтованості, структури та обсягу дисертації та автореферату дозволяє констатувати, що вони повністю відповідають вимогам «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 . Виконана робота відповідає спеціальності «кардіологія – 14.01.11». Дисертаційна робота та автореферат викладені українською мовою. За обсягом повний текст дисертації сягає 166 сторінок, робота в достатній мірі ілюстрована 14 таблицями, 12 рисунками. Робота

побудована за традиційною схемою і складається зі вступу, огляди літератури, 4-ох глав власних досліджень, в тому числі глави клінічної характеристики обстежених хворих та методів дослідження, трьох глав результатів згідно завданням дослідження, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел. Останній який містить 178 найменувань, з яких 13 кирилицею та 165 латиницею.

Аналіз розділів дисертації, їх наукова новизна та практичне значення.

У вступі згідно вимогам до цього розділу представлені актуальність обраної теми, мета і задачі дослідження, об'єкт, предмет і методи дослідження, наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, сформульований особистий внесок здобувача, наведені дані щодо апробації роботи, кількості публікацій.

В огляді літератури, що базується на аналітичному осмисленні наукових робіт, які представлені переважно закордонними працями, висвітлюються питання щодо патогенетичного обґрунтування лікування ІХС та ХСН з використанням препаратів, що регулюють ЧСС, наведені дані клінічних досліджень щодо зв'язок ЧСС і її зниження із клінічними проявами та прогнозом серцевої недостатності.

В розділі „Матеріали і методи дослідження” представлені клінічна характеристика обстежених хворих, дизайн дослідження, критерії включення та виключення з дослідження, розподіл на групи. Детально описані реалізовані методи дослідження, в тому числі статистичні..

Третій розділ присвячений вивчення впливу комбінованої терапії з використанням бісопрололу з івабрадином та монотерапії бісопрололом на клінічний перебіг, добову ЧСС та показники толерантності до фізичного навантаження у хворих з коронарогенною ХСН з помірно зниженою ФВ протягом 6 місяців спостереження. В цьому розділі констатується, що комбінована терапія в меншій мірі знижує мінімальну та середньонічну ЧСС за даними 24 годинного моніторингу ЕКГ, що є потенційно сприятливим,

порівняно з монотерапією β -АБ. За даними трендміл-тесту комбінована терапія також демонструє перевагу перед монотерапією - більш виразно зростає потужність та тривалість фізичного навантаження.

В четвертому розділі представлені результати щодо вивчення динаміки під впливом двох видів лікування параметрів загальної та повздовжньої систолічної і діастолічної функції лівого шлуночка. Отримані дані засвідчують переваги додавання івабрадину до менших доз бісопрололу порівняно з повнодозовою монотерапією β -АБ з точки впливу на скоротливу та люзотропну функцію лівого шлуночка хворих на хронічну ІХС, ускладнену ХСН з ФВ <45%.

В п'ятому розділі висвітлені результати дослідження показників пружно-в'язких властивостей артерій, параметрів центральної гемодинаміки, визначених за методом апланаційної тонометрії, а також лівошлуночково-артеріальної взаємодії. Аналізується і динаміка NTproBNP. Встановлено, що за період 6 місяців лише комбінована терапія івабрадином і бісопрололом призводила до зниження міокардіального стресу з відповідно зменшенням вихідно підвищеного рівня NTproBNP. Цю позитивну динаміку, що засвідчує зменшення важкості ХСН, автор пов'язує зі зменшенням після навантаження лівого шлуночка і покращенням шлуночково-артеріальної взаємодії, в основі якої лежить зменшення артеріальної жорсткості.

В розділі „Обговорення результатів роботи” проведено підсумок отриманих результатів дослідження, які піддаються аналітичному переосмисленні в співставленні з даними наукової літератури . Висновки і практичні рекомендації побудовані на одержаних дисертантом даних, є обґрунтованими, науково виваженими, цілком відображують дані основних розділів власних досліджень і відповідають меті і задачам дослідження.

Отже, дисертація Кацитадзе І.Ю. є завершеною самостійною роботою. Зміст автoreферату повністю відображає основні положення дисертаційної роботи.

Повнота викладення основних положень дисертаційної роботи. В Матеріали дисертації в повній мірі представлені у 15 наукових роботах. 5 статей, в тому числі 2 одноосібно, опубліковані у наукових виданнях, що входять в перелік фахових видань України, публікації в яких зараховуються до основних відповідно темі дисертації, 3 роботи входять до міжнародних наукометричних баз, 1 робота видана в іноземному науковому виданні. Автором опубліковано 9 тез доповідей на міжнародних науково-практических конференціях.

Недоліки, зауваження і побажання. При рецензуванні дисертації не виявлено недоліків цієї роботи, які б могли вплинути на результати дослідження, і не виникло принципових зауважень до її змісту та структури. Слід зауважити окремі граматичні та стилістичні помилки. Не слід ще раз надавати повну назву та абревіатуру в тексті, якщо вони зазначені в переліку скорочень. Як побажання і, враховуючи, що автор вивчав вплив двох методів лікування на функціональні характеристики не тільки серця, а й судин, бажаним було провести множинний математичний аналіз для визначення тих сторін дії івабрадину, які мають центральне значення для позитивної динаміки клінічного перебігу ХСН.

До дисертанта виникли запитання:

1. Як Ви можете поясніти таке виразне зниження швидкості пульсової хвилі в групі комбінованої терапії івабрадином і бісопрололом?
2. В чому ви вбачаєте причину того, що виказуючи еквівалентний вплив на офісну ЧСС і ЧСС в денні години, існує суттєва різниця в регуляції ЧСС в нічні години між монотерапією та комбінованою терапією?

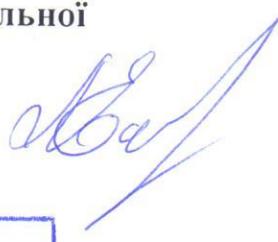
Висновок. Дисертація Кацитадзе Ігоря Юрійовича “Вплив різних шляхів контролю частоти серцевих скорочень на толерантність до фізичного навантаження, її гемодинамічне забезпечення та функцію міокарду у післяінфарктних хворих з хронічною серцевою недостатністю і помірно зниженою фракцією викиду”, яка виконана на кафедрі внутрішньої

медицини № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця МОЗ України та подана до захисту в спеціалізовану раду Д 26.616.01 на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія, являє собою самостійну, завершену наукову розробку, в якій отримані нові обґрунтовані результати, що роблять вагомий внесок в вирішення нагальної задачі кардіології – покращення результатів медикаментозної терапії післяінфарктних хворих з ХСН з помірно зниженою ФВ лівого шлуночка на основі оцінки впливу тривалого лікування блокатором If-каналів синусового вузла івабрадином в комбінації з β-адреноблокатором бісопрололом в порівнянні з монотерапією бісопрололом на толерантність до фізичного навантаження і її гемодинамічне забезпечення, функціональний стан серця та великих артерій при довготривалому спостереженні.

Таким чином, представлена робота за усіма параметрами відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567, відповідає спеціальності «кардіологія», а здобувач, Кацитадзе І.Ю., заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент,

**завідуюча відділом клінічної та
епідеміологічної кардіології ДУ «Інститут
геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова Національної
Академії Медичних Наук України»
доктор медичних наук, професор**


Л.М. Єна

