

ВІДЗИВ

офіційного опонента доктора медичних наук, професора кафедри терапії і геріатрії. Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України Приходько Вікторії Юріївни 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) та гіпертонічна хвороба (ГХ) є найбільш поширеними захворюваннями у світі і, зокрема, в Україні і їх розповсюдженість суттєво зростає з віком. В останні роки впровадження в практику нових лікарських засобів та їх комбінацій характеризується позитивними результатами в лікуванні хворих на ІХС та ГХ. Однак, слід зазначити що використання стандартних препаратів, які зменшують функціональне навантаження на серце у хворих похилого віку часто недостатньо для усунення клінічної симптоматики захворювань, особливо при коморбідних станах. В цих умовах додаткове використання препаратів метаболічної дії, які за рахунок зменшення енергетичного дефіциту оптимізують потребу міокарду (та інших органів і тканин) у кисні та впливають на стан ендотелію судин, є патогенетично обґрунтованим.

Препарати метаболічної спрямованості широко використовуються для лікування хворих в геріатричних клініках. Ефективність використання триметазидину для лікування ІХС базується на великій доказовій базі, що дозволило включити препарат у стандарти лікування хворих з цією патологією, однак використання препарату при інших серцево-судинних захворюваннях (серцева недостатність, облітеруючий атеросклероз) до теперішнього часу не визначено. Враховуючі системні ефекти триметазидину, в першу чергу вплив на судинний ендотелій,

обговорюється його використання при хронічній серцевій недостатності, артеріальній гіпертензії та захворюваннях судин.

Дискусійним є і питання відносно доцільності використання інших метаболічних ліків, механізм впливу яких не пов'язаний з пригніченням метаболізму вільних жирних кислот. Отримання доказової бази відносно їх ефективності у хворих з серцево-судинними захворюваннями є також актуальним.

Таким чином, дисертаційна робота Христофорової Г. М. присвячена підвищенню ефективності лікування хворих на ІХС в поєднанні з ГХ в похилому віці на основі вивчення впливу препаратів метаболічної дії триметазидину та комбінованого вітчизняного препарату, який містить у своєму складі калієву та магнеєву солі глюконової кислоти на функціональний стан серцево-судинної системи є безумовно актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконане в відділі клінічної та епідеміологічної кардіології ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України» в рамках двох послідовних планових наукових досліджень: «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, в яких дисертант виконувала фрагменти та був співвиконавцем зазначених тем.

Наукова новизна отриманих даних. Автором ретельно досліджені клінічні, гемодинамічні, регуляторні ефекти додавання метаболічних препаратів в схему стандартного лікування літніх хворих на ІХС і АГ з використанням групи порівняння. Новизною дослідження слід визнати доказ позитивного впливу препаратів метаболічної спрямованості триметазидину

та калію й магнію глюконату складі стандартної терапії для оптимізації лікування хворих похилого віку при комбінації ІХС та ГХ. На підставі комплексного дослідження автором показано потенціювання антиангінальної, антиішемічної та навіть антигіпертензивної дії стандартної терапії при додатковому призначенні метаболічних препаратів до складу лікування цієї категорії хворих. Дисертантом вперше показано, що призначення метаболічних ліків зменшує кількість хворих з несприятливими типами циркадного ритму артеріального тиску (АТ) та значно підвищує адаптаційні можливості серцево-судинної системи під час фізичного стресу (функціональна проба з фізичним навантаженням). Важливим є аналіз зв'язків між додатковими ефектами триметазидину та його позитивним впливом на функціональний стан судинного ендотелію, пружно-в'язкими властивостями артерій та вегетативною регуляцією. Вперше показано, що терапія триметазидином сприяє зменшенню швидкості розповсюдження пульсової хвилі, переважно по судинах м'язового типу, що можна пояснити впливом препарату на метаболізм ендотелію і можливим покращенням мікроциркуляції. Вперше визначено зв'язок між антиангінальною та антиаритмічною дією калієвої й магнієвої солей глюконової кислоти та впливом препарату на частоту серцевих скорочень та вегетативною регуляцією (зменшенням симпатичної активності).

Практичне значення одержаних результатів. На підставі отриманих результатів: додаткової антиангінальної, антиішемічної дії, підвищення функціональних можливостей серцево-судинної системи під час фізичного навантаження, потенціювання гіпотензивного ефекту стандартних ліків, відновлення циркадних ритмів АТ та покращення вегетативної регуляції, покращення функціонального стану ендотелію та пружно - в'язких властивостей артерії під впливом терапії з включенням триметазидину та калію і магнію глюконату, показані шляхи підвищення ефективності лікування хворих на ІХС та ГХ в похилому віці та розроблено спосіб оцінки ефективності лікування. Автором рекомендований

диференційований підхід до призначення метаболічної терапії літнім людям: триметазидин при недостатньому контролі АТ при ІХС, поганому контролі ішемії і низькій толерантності до фізичного навантаження на стандартному лікуванні, тоді як калієву і магнієву сіль глюконової кислоти – при недостатньому контролі ЧСС і наявності шлуночкових екстрасистол.

Отже, робота Христофорової Г. М. згідно аналізу наукової новизни і практичного значення може бути визнана актуальною і може бути використана в наукових доробках та роботі медичних закладів.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Робота побудована на достатній кількості спостережень. Було обстежено 120 пацієнтів в віці 65-75 років з ІХС в поєднанні з ГХ, які знаходились на стандартній терапії на протязі не менш 3-х місяців та мали стабільні клінічні та гемодинамічні показники. Для подальшої участі в дослідженні пацієнти були ретельно відібрані та розподілені в групи зіставні за віком, статтю, супутньою та стандартною терапією. Обов'язковим критеріями включення в дослідження було наявність клінічно позитивного тесту з фізичним навантаженням та стабільний рівень АТ. Застосовувалися сучасні методи дослідження, які включали клінічне спостереження, велоергометрію, добове моніторування ЕКГ та АТ, визначення розповсюдження пульсової хвилі по судинах в'язевого та еластичного типу ендотелійзалежної вазодилатації та рівня стабільних метаболітів оксиду азоту (NO).

Отже методичний рівень є сучасним і високим, кількість пацієнтів в обстеженні адекватною меті і задачам. На основі побудованих електронних баз даних проведений математичний аналіз із застосуванням параметричних та непараметричних критеріїв з оцінкою нормальності розподілу масивів, кореляційного та методів дисперсійного аналізу (ANOVA). Для встановлення зв'язку показників використовували множинний регресійний покроковий аналіз. з використанням прикладних програм "Statistica 6.0", 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 викладена російською мовою, автореферат - українською мовою, за обсягом і структурою відповідають Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567. За обсягом повний текст дисертації складає 195 сторінок, робота ілюстрована 32 таблицями, 35 рисунками. Робота побудована за класичною схемою - вступ, огляд літератури, глави клінічної характеристики обстежених хворих та методів дослідження, результатів власних досліджень в 4 розділах, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації та список використаних джерел, який містить 240 літературних найменувань (70 кирилицею та 178 латиницею).

Аналіз розділів дисертації, їх наукова новизна та практичне значення. Робота розпочинається зі вступу, в якому представлені 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 базується на достатній кількості проаналізованих робіт, як в Україні, так і поза її межами та складається з трьох підрозділів. В першій частині висвітлюється проблема розповсюдженості артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця у взаємозв'язку з віковими змінами серцево-судинної системи. У другій частині розглядаються питання патогенезу ІХС та артеріальної гіпертензії, наявність єдиних спільних факторів ризику, що обумовлює єдиний підхід до лікування ІХС та ГХ. У третій частині огляду надані механізми дії та перспективи використання препаратів метаболічної дії

у хворих з серцево-судинними захворюваннями.

В розділі „Матеріали і методи дослідження” представлена клінічна характеристика обстежених хворих на ІХС в поєднанні з ГХ, детально описано дизайн дослідження, критерії включення та виключення з дослідження, надана клінічна характеристика обстежених пацієнтів, представлений розподіл на групи, надані характеристики використаних методів згідно протоколу дослідження і формул, що використані в розрахунках результатів. Повноцінно, з описом власно виконаних методик і посиланнями на літературні джерела, представлені принципи проведення велоергометрії, аналізу добового моніторингування АТ та електрокардіограми варіабельності серцевого ритму, сфігмографії, проби з реактивною гіперемією та визначення стабільних метаболітів оксиду азоту.

В третьому розділі власних результатів розглядається вплив триметазидину на функціональний стан серцево-судинної системи у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ в похилому віці. В першому підрозділі роботи надані результати клінічного спостереження за хворими, які додатково приймали триметазидин, дані велоергометрії та добового моніторингування ЕКГ. На підставі порівнювального статистичного аналізу висвітлюється антиангінальна та антиішемична дія лікування з використанням триметазидину.

В підрозділі 3.2 розглядається вплив стандартного лікування та терапії з використанням триметазидину на показники офісного та добового АТ та рівень АТ при фізичному навантаженні. На підставі якісного аналізу дисертантом встановлено покращення структури циркадного ритму АТ і зменшення кількості хворих з нічною гіпертензією при додатковому призначенні триметазидину до стандартного лікування. Обґрунтовано, використовуючи власно розроблені показники показано, також і зменшення рівня гемодинамічних реакцій під час фізичного стресу.

Підрозділ 3.3 присвячено аналізу змін варіабельності серцевого ритму під впливом стандартної терапії та лікування з використанням

триметазидину. В розділі показано, що терапія триметазидином супроводжується зростанням загальної варіабельності серцевого ритму, в першу чергу за рахунок підвищення потужності високочастотної складової серцевого ритму в нічні часи, підвищенням чутливості барорефлексу та зменшенням симпатичних впливів на серцеву діяльність, що є важливим чинником для зменшення серцево-судинних ускладнень у хворих.

Четвертий розділ, також складається із трьох підрозділів та присвячено впливу калієвої й магнієвої солей глюконової кислоти на функціональний стан серцево-судинної системи у хворих з ІХС в поєднанні з ГХ в похилому віці. В підрозділі 4.1. наведено порівняльний аналіз антиангінальної та антиішемічної дії стандартного лікування та в умовах додаткового призначення калію й магнію глюконату (КМГ). Надані дані свідчать, що терапія КМГ не показала переваги при порівнянні з стандартним лікуванням відносно зростання тривалості та потужності навантажування, а визначалася переважно при повсякденному навантажуванні. В підрозділі на підставі кореляційного аналізу обґрунтовано наведено зв'язок між обмеженням максимальної частоти серцевих скорочень (ЧСС) та зменшенням кількості приступів стенокардії, прийнятого нітрогліцерину та шлуночкових екстрасистол.

В підрозділі 4.2 розглянуто питання щодо впливу КМГ на рівень АТ. Показано, що використання КМГ супроводжується зниженням середньодобового АТ та зменшенням кількості хворих з недостатньою ступеню нічного зниження АТ. В підрозділі 4.3 надані результати аналізу варіабельності серцевого ритму під впливом терапії з використанням КМГ. При порівнянні з стандартною терапією встановлено зростання загальної варіабельності та підвищення парасимпатичних впливів на серцевий ритм.

У п'ятому розділі висвітлені результати дослідження функціонального стану ендотелію та пружно - в'язких властивостей артерій під впливом триметазидину (підрозділ 5.1.) та КМГ (підрозділ 5.2). Надані результати свідчать про зростання ендотелійзалежної вазодилатації та рівня

NO і зменшення швидкості розповсюдження пульсової хвилі під впливом триметазидину та наявність кореляційних залежностей між цими показниками. Використання КМГ супроводжувалось зростанням рівня NO, однак не надавало вірогідного впливу, при порівнянні з контролем, на пружно-в'язкі властивості артерій та судинорухову функцію ендотелію.

Квінтесенцією роботи є розділ 6, де на підставі покрокового регресійного та кореляційного аналізу обґрунтовані механізми додаткового позитивного впливу метаболічних препаратів триметазидину та КМГ на функціональні показники серцево-судинної системи. Результати проведеного аналізу свідчать про тісний зв'язок між додатковими ефектами терапії з включенням триметазидину та впливом препарату на функціональний стан ендотелію, пружно-в'язкими властивостями артерії та вегетативною регуляцією. Що стосується КМГ, то найбільш тісна взаємодія виявлена між додатковими ефектами препарату та його впливом на ЧСС та вегетативну регуляцію. Це дало автору можливість диференційно рекомендувати призначення різних метаболічних препаратів хворим з ІХС і АГ.

В розділі „Аналіз та узагальнення результатів дослідження” проведено підсумок отриманих результатів дослідження в співставленні з літературними даними.

Висновки і практичні рекомендації побудовані на одержаних дисертантом даних, є обґрунтованими, науково виваженими, цілком відповідають меті і задачам дослідження. Отже, дисертація є завершеною самостійною роботою, зміст автореферату повністю відображає основні положення дисертаційної роботи.

Повнота викладення основних положень дисертації в опублікованих працях. В межах виконання дисертаційного дослідження матеріали відображені в 19 наукових публікаціях, з яких – 7 статей у фахових виданнях України (5 з них є одноосібними, 1 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 дисертаційного дослідження визначені окремі огріхи та уточнення – в тому числі окремі стилістичні помилки, орфографічні помилки, які не впливають на суть і інформативність представленої дисертаційної роботи.

До дисертанта виникли запитання:

1. Серед досліджених хворих були хворі на діабет. Чи виявили Ви особливості дії метаболічних препаратів у цієї клінічної групи?
2. Чим пояснити відсутність впливу КМГ на пружно-в'язкі властивості судин при тому, що при лікуванні достовірно збільшується кількість метаболітів окису азоту? Препарати магнію мають чинити вазоділятуєчу дію особливо у старших людей з частою магніемією, а Ви показали більший вплив на АТ саме у триметазидина. Як це пояснити?
3. Чи були серед обстежених хворі з низькою швидкістю клубочкової фільтрації і гіперкаліемією?

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, є закінченим науковим дослідженням з новими науковими даними та вирішує актуальну задачу сучасної кардіології – підвищення ефективності лікування хворих похилого віку при поєднанні у них ІХС та ГХ на підставі призначення препаратів метаболічної

спрямованості триметазидину та калієвої та магнієвої солей глюконової кислоти.

Таким чином, за методичним рівнем досліджень, теоретичною та практичною цінністю, науковою новизною результатів, об'єктивністю й 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.

Доктор медичних наук, професор кафедри
терапії і геріатрії Національної медичної
академії післядипломної освіти імені
П.Л. Шупика МОЗ України

