

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, завідуючої відділом клінічної та епідеміологічної кардіології Державної установи «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» Єни Лариси Михайлівни на дисертаційну роботу Руденко Юлії Володимирівни «Клініко-патогенетичне обґрунтування підходів до оптимізації контролю офісного і домашнього артеріального тиску та зниження його варіабельності в хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією» подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія

Актуальність теми. Артеріальна гіпертензія (АГ), безсумнівно, складна медико-соціальна проблема, оскільки вона є найпоширенішою хронічною патологією в популяції, а її численні ускладнення – мозковий інсульт, інфаркт міокарда, серцева недостатність, фібриляція передсердь – провідними причинами смертності та інвалідізації як в Україні, так і в усьому світі. Незаперечним фактом є значення антигіпертензивної терапії як високоефективної стратегії первинної та вторинної профілактики серцево-судинних подій, передчасної смертності. Попри це на теперішній час адекватний контроль підвищеного артеріального тиску (АТ) залишається складною проблемою, що засвідчується результатами численних досліджень. Не дивлячись на доступність високоефективних антигіпертензивних препаратів, розроблений алгоритм зниження АТ, недосягнення цільового рівня АТ реєструється в Україні у понад 80 % пацієнтів з АГ проти близько 50 % у Європі. На теперішній час наріжним каменем антигіпертензивної терапії в реальній клінічній практиці виступає низька прихильність пацієнтів до лікування в сукупністю з деякою терапевтичною інерцією. Розробка та широке впровадження простих, детально прописаних покрокових алгоритмів антигіпертензивної терапії з використанням

фікованих комбінацій медикаментозних засобів в поєднанні з забезпеченням контролю ефективності лікування слід розглядати як шлях вирішення проблеми імплементації стандартів лікування АТ в широку медичну практику.

З огляду на вище наведене дисертаційна робота Руденко Ю. В., яка спрямована на вирішення проблеми підвищення ефективності контролю підвищеної АТ шляхом розробки комплексної програми, основаними складовими якої є алгоритмізована антигіпертензивна терапія та вимірювання тиску пацієнтами в домашніх умовах слід вважати своєчасною та важливою.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Представлена до захисту докторська дисертація являє собою фрагмент науково-дослідної роботи «Новітні технології медикаментозної та хірургічної профілактики інсульту та серцево-судинних ускладнень у хворих на артеріальну гіпертензію та з атеросклеротичними ураженнями різних судинних басейнів» (№ держреєстрації 0114U000509), яка виконувалась на кафедрі внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. Руденко Ю. В є співвиконавцем вищезазначеної науково-дослідницької роботи.

Наукова новизна отриманих даних. Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в розробці системи заходів підвищення ефективності лікування АГ в реальній медичній практиці, що включає покроковий алгоритм антигіпертензивної терапії та і моніторинг домашнього АТ.

У роботі вперше доведено доцільність самостійного визначення домашнього АТ як методу не тільки діагностики маскованої АГ, а й інформативного методу оцінки ефективності лікування.

Вперше визначена висока частота - 30 % - ймовірно резистентної до лікування АГ, що майже втричі перевищує частоту істинно резистентної

АГ в обстеженій групі хворих (біля 10 %). Констатовано, що у більшості випадків фактор резистентності пов'язаний з недостатньою інтенсивністю антигіпертензивної терапії, яка може бути подолана у 73 % пацієнтів за умов реалізації покрокового алгоритму лікування з використанням фіксованих медичних препаратів та із застосуванням безпосередньо пацієнтів до контролю ефективності терапії шляхом самостійного вимірювання домашнього АТ.

Вперше доведено різну інформативність офісного та домашнього вимірювання АТ як методів контролю за ефективністю лікування хворих на АГ. Встановлено, що на всіх етапах покрокової антигіпертензивної терапії частота маскованої неконтрольованої АГ перевищує частоту неконтрольованої офісної АГ і залишається високою (понад третини пацієнтів) навіть на кінцевих етапах 6-місячного лікування.

Вперше визначені чинники маскованої неконтрольованої АГ: на початкових етапах лікування це чоловіча стать та високий нормальний офісний систолічний АТ (130–139 мм рт. ст.), а в подальшому – виключно значення АТ систолічного та діастолічного в межах високого нормального та реєстрація маскованої неконтрольованої АГ на попередньому етапі терапії. Вперше за в умов покрокового алгоритму лікування при співставному комплаенсі визначено значення факторів статі та віку в досягненні цільових рівнів офісного і домашнього АТ: чоловіки молодші за 60 років представляють найбільш уразливу когорту з точки зору адекватного контролю АТ.

При вивчені варіабельності домашнього АТ у хворих на неускладнену АГ доведена ефективність алгоритмізованого лікування із застосуванням в якості базисного засобу фіксованої комбінації дигідропірідинового антагоністу кальцію та інгібітора ангіотензинпретворюючого ферменту. Вперше доведено, що висока варіабельність АТ на початкових етапах лікування асоціює з кращим контролем домашнього АТ та відповідно меншою частотою маскованої

неконтрольованої АГ на кінцевих етапах тривалого лікування.

Практичне значення отриманих результатів. Встановлена вкрай висока частота ймовірно резистентної АГ (30 %) та неконтрольованої маскованої АГ серед хворих з неускладненою АГ, що засвідчує незадовільну імплементацію сучасних національної на міжнародних рекомендацій з лікування цієї патології. Автором розроблено та апробовано в амбулаторній практиці з дорученням дільничних кардіологів та сімейних лікарів комплексного підходу до ведення пацієнтів з неускладненою АГ, що включає спрощений алгоритму призначення антигіпертензивної терапії з використанням фіксованої комбінації антигіпертензивних препаратів та подвійним контролем АТ - офісним та домашнім вимірюванням. Реалізація такого системного підходу до введення хворих з неускладненою АГ забезпечує адекватне зниження АТ у понад 80 % хворих.

Важливим є визначення груп хворих з АГ, яких слід мотивувати до самостійного вимірювання АТ - це чоловіки у віці молодше за 60 років та пацієнти зі значеннями офісних систолічного та діастолічного АТ в межах високого нормального на початкових етапах покрокового лікування

Оскільки визначення пацієнтами самостійно АТ в домашніх умовах ще не стало загально поширеною практикою, важливим є обґрунтування та конкретні рекомендації щодо режиму домашнього моніторування АТ на різних етапах терапії.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Результати дослідження базуються на обстеженні та довгостроковому (6 місяців) спостереженні за результатами лікування репрезентативної групою пацієнтів з неускладненою АГ згідно критеріям включення - загалом 501 осіб . Верифікація діагнозу АГ здійснювались відповідно до Настанови та Уніфікованого клінічного протоколу МОЗ України. Дизайн одномоментного багатоцентрового

дослідження та тривалого 6-місячного покрокового лікування та контролю за ефективністю антигіпертензивної терапії відповідає його меті та завданням.

Для вирішення поставлених задач буди реалізовані сучасні високоінформативні методи дослідження: офісне та домашнє вимірювання АТ осцилометричним методом з використання стандартизованих автоматичних приладів відповідно Microlife BPW200 та Microlife BP3AG1, добове моніторування АТ з використанням систем EC-3H/ABP та Cardiotens 01 (Labtech, Угорщина) , антропометричні вимірювання, ехокардіографічне дослідження морфо-функціонального стану серця на апараті Aloka ProSound 5000 (Aloka, Японія), оцінка пружньо-в'язких властивостей артерій за методом апланаційної тонометрії (SphygmoCor Px, AtCor Medical, Австралія), визначення ризику інсульту за Фремінгемською шкалою, розрахункову швидкість клубочкової фільтрації за формулою MDRD, рівень загального холестерину та концентрація глюкози в сироватці крові, вивчення прихильності до антигіпертензивної терапії шляхом анкетування (анкета X. Girerd, 2001).

Таким чином, рецензовану роботу характеризують сучасний методичний рівень і достатня для вирішення поставлених задач кількість пацієнтів. Обробку даних виконано з використанням прикладних програм IBM SPSS Statistics 21.0 і 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», 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 383

сторінок, робота в достатній мірі ілюстрована 129 таблицями, 46 рисунками. Робота побудована за традиційною схемою і складається зі вступу, огляду літератури, глави клінічної характеристики обстежених хворих та методів дослідження, 8-ми глав власних досліджень, в яких викладені результати згідно із завданням роботи, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел. Останній містить 412 найменувань, з яких 10 кирилицею та 402 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, який базується на аналітичному осмисленні наукових робіт щодо поширеності АГ в Україні та у світі, роль АГ як глобального фактору ризику серцево-судинних захворювань та смертності. Акцентовано на низькій ефективності антигіпертензивного лікування в практичній ланці охорони здоров'я та проаналізовано світовий досвід щодо заходів з підвищення рівня контролю АТ. Обговорено результати вивчення ефективності медикаментозних засобів різних фармакологічних груп в окремих когортах хворих, що явилося основою для подальшого вибору препаратів при розробці покрокового алгоритму антигіпертензивної терапії. Особливу увагу приділено даним, які доводять важливість широкого впровадження у практику визначення домашнього АТ, зокрема для діагностики маскованої гіпертензії, та подальшого розроблення методики його належного вимірювання. Висвітлено важливість більш ретельного вивчення феномену варіабельності домашнього АТ, з огляду на вже наявні дані. Детально аналізується підґрунтя для проведення дисертаційної роботи.

В розділі, що присвячений описанню матеріалу і методів дослідження, представлено детально клінічну і демографічну характеристику 501-го пацієнта з неускладненою АТ, котрих залучили до дослідження, обґрунтовано розподіл пацієнтів на групи для їхнього подальшого аналізу. Докладно представлений дизайн дослідження та описаний алгоритм антигіпертензивної терапії. Надана характеристика методів дослідження, котрі застосовували для виконання поставлених завдань. Наведено методи статистичної і математичної обробки отриманих результатів.

Розділ 3 присвячений аналізу антигіпертензивної терапії, яку більшість пацієнтів основної когорти отримувало до дослідження, та причин її недостатньої ефективності. Особливу увагу присвячено групі хворих з ймовірною резистентністю до лікування: встановлений високий рівень серцево-судинного ризику в них та доведено, що основними причинами недосягнення контролю АТ у в переважної більшості пацієнтів є неналежні режими лікування та погана прихильність до нього.

В розділі 4 проаналізовано результати застосування розробленого підходу до лікування АТ. Доведено його високу ефективність в загальній когорті пацієнтів, у хворих з ожирінням та цукровим діабетом 2-го типу, а також визначено особливості змін офісного і домашнього АТ в залежності від статі та віку.

Результати дослідження, які наведені у розділі 5, доводять можливість успішного лікування пацієнтів з ймовірною резистентністю до терапії та зниженню в них ризику інсульту за допомогою алгоритмізованого підходу до лікування та систематичного оцінювання домашнього АТ.

Аналізу чинників, що впливають на ефективність антигіпертензивного лікування та асоціюються із досягненням його терапевтичної мети, присвячений розділ 6. Оцінено вплив прихильності пацієнтів до алгоритмізованого лікування у реальній клінічній практиці, доведене суттєве зростання комплаенсу в близько 90% хворих, котрих залучили до дослідження. У розділі висвітлено значну негативну роль терапевтичної

інерції, на подолання якої шляхом спрощення прийняття клінічного рішення був спрямований запропонований підхід до лікування.

У розділі 7 зіставлені вплив антигіпертензивної терапії на офісний і домашній АТ, доведено ефективність обраного у дослідженні підходу до лікування щодо зниження варіабельності домашнього тиску, а також щодо його контролю у ранковий і вечірній час. У цьому розділі наведені дані, які свідчать про кращі віддалені результати антигіпертензивної терапії в пацієнтів з вищою варіабельністю домашнього АТ впродовж першого тижня після її призначення.

Систематичне застосування домашнього вимірювання АТ в хворих, що їх залучили до дослідження, дозволило отримати данні, які представлені у розділі 8. Вони доводять значну частоту маскованої неконтрольованої гіпертензії в пацієнтів, котрі лікуються амбулаторно, а також свідчать про стійкість цього фенотипу АГ. У цьому розділі роботи встановлено незалежні чинники, що асоціюються з маскованою неконтрольованою гіпертензією, котрі виявилися різними на початковому і кінцевому етапах лікування: у перший тиждень такими виявилися чоловіча стать і рівень офісного АТ, а у подальшому більше значення набула персистенція зазначеного фенотипу гіпертензії.

Розділ 9 включає результати роботи щодо визначення оптимального режиму вимірювання домашнього АТ, який був би прийнятним як для оцінювання ефективності антигіпертензивного лікування, так і для діагностики різних фенотипів АГ. Проведено зіставлення даних офісного і домашнього вимірювання тиску із даними амбулаторного добового моніторингу.

Розділ 10 присвячений вивченю впливу алгоритмізованої антигіпертензивної терапії, залежно від її ефективності, на структурно-функціональний стан міокарда лівого шлуночка, зокрема на його діастолічну функцію.

Підсумковий аналіз отриманих даних у зіставленні з результатами інших закордонних і вітчизняних досліджень, котрий представлено у розділі «Аналіз і узагальнення результатів», дозволяє отримати цілісне уявлення про результати проведеного дослідження та доводить, що запропонований підхід до антигіпертензивної терапії дозволяє досягнути оптимального контролю офісного і домашнього АТ та зменшити варіабельність останнього в більшості пацієнтів з неускладненою АГ і може бути рекомендований для впровадження у широку клінічну практику.

У дисертації представлені 11 висновків і 5 практичних рекомендацій, котрі є цілком обґрунтованими і повністю відповідають меті і задачам дослідження.

Дисертація є завершеною самостійною роботою. Зміст автoreферату повністю відображає її основні положення.

Повнота викладення основних положень дисертації в опублікованих працях. Результати дисертаційної роботи відображені у 30 наукових публікаціях, з котрих 21 стаття у рекомендованих фахових вітчизняних виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз та у 8 англомовних тезах у іноземних наукових виданнях. Результати дослідження були представлені на вітчизняних і закордонних наукових конгресах і конференціях. Основні матеріали дисертації повністю висвітлені у зазначених публікаціях

Недоліки, зауваження і побажання. При рецензуванні дисертації не виявлено недоліків цієї роботи, які б могли вплинути на результати дослідження, і не виникли принципові зауваження 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. Не слід повторювати цифри в тексту, якщо вони наведені в таблицях. Як побажання і, враховуючи, що автор проводив дослідження с

залучення опитувальника для вивчення прихильності до лікування, важливо було б оцінити внесок пацієнта та лікаря до як чинників неадекватного лікування АГ. Можливо, доцільним було б адміністрування паралельної група з таким ж покроковим обстеженням та титруванням доз і додаванням медикаментів, але вже на розсуд лікаря.

До дисертанта виникли запитання:

1. Чим Ви можете пояснити суттєві розбіжності досягнення цільового рівня АТ при домашньому та офісному вимірюванні АТ?
2. Яким чином впливають синоптичні фактори, зокрема сезонні коливання температури, на АТ, і чи були випадки необхідності не підвищення доз, а їх зменшення, наприклад в літні жаркі дні?
3. Відомо, що не тільки високий систолічний АТ, але й низький ДАТ несуть несприятливу прогностичну інформації у хворих старших вікових груп, в особливості для коронарних подій. В яких співвідношеннях знаходилося досягнення граничних рівній систолічного і діастолічного АТ у обстежених вами пацієнтів на тлі терапії?

Висновок. Дисертація Руденко Юлії Володимирівни «Клініко-патогенетичне обґрунтування підходів до оптимізації контролю офісного і домашнього артеріального тиску та зниження його варіабельності у хворих з неускладненою артеріальною гіpertenzією», яка виконана на кафедрі внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. та подана до захисту в спеціалізовану раду Д 26.616.01 на здобуття наукового ступеня доктора 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 проблеми кардіології – покращення результатів

лікування хворих з АГ в умовах реальної клінічної практики за рахунок розробки та реалізації покрокового алгоритму антигіпертензивної терапії в поєднанні з контролем ефективності лікування на основі домашнього моніторування артеріального тиску.

Таким чином, представлена робота за усіма параметрами відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567, відповідає спеціальності «кардіологія», а здобувач, Руденко Ю. В., заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук.

Офіційний опонент,
завідувач відділу клінічної та
епідеміологічної кардіології
ДУ «Інститут геронтології імені
Д. Ф. Чеботарьова НАМН України»,
доктор медичних наук, професор

Л. М. Єна



*Завідувач відділу кадрів
Д. Ф. Чеботарьов*