

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

**на дисертаційну роботу Торбас Олени Олександровни «Вплив
різних типів комбінованої антигіпертензивної терапії на центральний
артеріальний тиск та пружноеластичні властивості артерій у пацієнтів із
другим та третім ступенем артеріальної гіпертензії», подану на здобуття
наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 –
кардіологія у спеціалізовану вчену раду Д 26.616.01 у ДУ «ННЦ
«Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України**

Актуальність теми. Артеріальна гіпертензія (АГ) займає провідне місце серед факторів, що призводять до смерті та інвалідизації у всьому світі. В Україні майже у третини населення рівень артеріального тиску (АТ) вищий за рекомендований у сучасних настановах із діагностики та лікування АГ.

У рутинній клінічній практиці лікарі звикли до звичайного офісного вимірювання рівня АТ за допомогою механічного або електронного сфігмоманометра на плечовій артерії. Проте останнім часом з'явилося багато новітніх валідних апаратів, що забезпечують неінвазивне визначення центрального систолічного АТ, а також виконують оцінку пружноеластичних властивостей артерій. Отримані за допомогою контурного та швидкісного аналізу пульсової хвилі дані дозволяють здійснювати оцінку факторів ризику у пацієнтів із АГ, можуть бути критеріями вибору антигіпертензивних препаратів, а також встановлення доцільності призначення медикаментозної терапії загалом. Але необхідність використання подібної техніки на початкових етапах надання медичної допомоги протягом тривалого часу викликала певні сумніви.

Результати багатьох великих досліджень дозволили встановити, що рівень систолічного АТ в аорті має прогностичне значення у пацієнтів з АГ. Різні групи препаратів можуть по-різному знижувати рівень центрального АТ. В літературі існує брак інформації про вплив комбінацій антигіпертензивних препаратів, а також щодо ролі додаткових клінічних

факторів на динаміку центрального систолічного тиску на фоні комбінованої антигіпертензивної терапії.

З огляду на вищепередене, тема дисертаційної роботи Торбас Олени Олександровни вбачається актуальною, адже вивчення впливу комбінованої антигіпертензивної терапії на рівень центрального АТ та пружноеластичні властивості артерій сприятиме оптимізації лікування пацієнтів з АГ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.
Дослідження виконане у Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України згідно плану науково-дослідної роботи відділу симптоматичних артеріальних гіпертензій і є частиною загальної теми відділу «Вивчити вплив різних комбінацій антигіпертензивних препаратів на центральний АТ та пружноеластичні властивості артерій у хворих на ессенціальну та ренопаренхімну артеріальну гіпертензію» (№ держреєстрації 0113U000239). Здобувач є співвиконавцем теми.

Наукова новизна та теоретичне значення отриманих даних. У дисертаційній роботі вперше оцінено значення рівнів офісного, середньодобового і центрального АТ у виникненні ураження органів-мішеней у пацієнтів з АГ, встановлено прогностичне значення кожного із зазначених видів вимірювання АТ.

Також вперше проведено порівняльну характеристику ефективності комбінацій лозартану, лізиноприлу або бісопрололу з гідрохлоротіазидом та визначено впливожної з призначених комбінацій на рівень центрального АТ та пружноеластичні властивості артерій. Окрім того, також вперше визначено клініко-демографічні фактори, що додатково впливали на антигіпертензивну ефективність кожної з вивчених комбінацій.

У роботі вперше оцінено частоту виявлення нормального рівня центрального АТ у категорії пацієнтів віком до 45 років з ізольованою систолічною АГ. Визначено предиктори, за якими можна запідозрити

підвищення рівня АТ у таких пацієнтів та рекомендувати їм прийом антигіпертензивної терапії.

Практичне значення одержаних результатів. За результатами дослідження визначено найбільш оптимальні з точки зору впливу на рівень центрального АТ і еластичність судин комбінації антигіпертензивних препаратів – лозартан або лізиноприл з гідрохлоротіазидом. Комбінація бісопрололу з гідрохлоротіазидом також може бути рекомендована до застосування за умови зниження частоти серцевих скорочень до рівня не менше 65 за хвилину. Також доведено, що в рутинній клінічній практиці не варто відмовлятися від звичайного офісного вимірювання АТ на плечовій артерії на користь дороговартісних методів діагностики АГ. На основі визначення предикторів підвищення центрального АТ у пацієнтів молодого віку з ізольованою систолічною АГ можна виділити контингент хворих, яким можна рекомендувати лише корекцію додаткових факторів ризику та динамічне спостереження.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертаційна робота базується на даних спостереження за 196 пацієнтами: 154 - з АГ (61, 65 і 28 пацієнтів з АГ, відповідно, I, II і III ступенів), а також 42 обстежених з нормальним рівнем АТ, що склали групу контролю.

Діагностика АГ здійснювалася відповідно з положеннями Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги пацієнтам з АГ, затвердженого наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. Виконували загальноклінічне обстеження, антропометрію з визначенням ваги, зросту, індексу маси тіла, офісне вимірювання АТ, добове моніторування АТ, неінвазивне визначення центрального систолічного АТ та швидкості розповсюдження пульсової хвилі артеріями еластичного та м'язового типів, біохімічне дослідження крові з визначенням рівнів калію, натрію, креатиніну, сечової кислоти, АЛТ, АСТ, глюкози сироватки крові та розгорнутої ліпідограми, визначення

мікроальбумінурії з розрахунком співвідношення екскреції альбуміну і креатиніну, ехокардіографію за експертним протоколом, ультразвукове дослідження сонних артерій з визначенням товщини комплексу інтима-медіа, вимірювання плечо-гомілкового індексу.

Розрахунки даних здійснювали з використанням пакету програм IBM Statistics SPSS 21 із застосуванням наступних методів статистичного аналізу: стандартних описових статистик (визначення середньої величини, похибки середньої величини, частоти показників), t-критерію Стьюдента для середніх величин, кореляційного аналізу за Spearman (після встановлення непараметричного характеру розподілу) та багатофакторного регресійного аналізу. Відмінності та кореляційні зв'язки вважали значущими при $p < 0,05$. Кореляційні зв'язки на рівні $r > 0,7$ вважали сильними, на рівні 0,3-0,699 – помірними, а 0-0,299 – слабкими.

Загалом, обсяг і методологія дослідження відповідають поставленим завданням. На основі отриманих результатів сформульовано висновки та практичні рекомендації, що є виваженими та обґрунтованими.

Оцінка змісту дисертації та її завершеності. Автореферат та дисертація за обсягом та структурою відповідають встановленим вимогам Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567. Текст викладений українською мовою. Об'єм дисертації складає 165 сторінок, включаючи 34 таблиці і 10 рисунків. Робота складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, трьох розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, що складається з 186 найменувань, зокрема 3 кирилицею, 183 латиницею.

Вступ дисертаційної роботи містить обґрунтування актуальності даного дослідження та включає мету, завдання, об'єкт, предмет, методи дослідження, наукову новизну та практичне значення результатів. Крім того,

наводиться перелік форумів різного рівня, на яких дисертантом було представлено результати проведеного дослідження; вказано публікації, що висвітлюють основні її положення.

Першим розділом є огляд літератури, що за обсягом відповідає існуючим вимогам. Наведено інформацію про поширеність АГ в Україні і світі, детальний опис сучасних методик контурного та швидкісного аналізу пульсової хвилі. Визначено місце методів неінвазивного дослідження центрального АТ та визначення пружноеластичних властивостей артерій у алгоритмі діагностики та лікування пацієнтів із АГ, наведено положення останніх рекомендацій, проаналізовано результати великих рандомізованих досліджень ефективності антигіпертензивної терапії. Обґрутовано актуальність виконання дослідження.

У розділі «Матеріали і методи дослідження» наведено детальну характеристику пацієнтів, включених у дослідження, та розподіл груп. Описано методики обстеження та лікування пацієнтів, дизайн та протокол дослідження ефективності комбінованої антигіпертензивної терапії, наведено перелік методів статистичного аналізу, використаних при узагальненні результатів дослідження.

У третьому розділі розглянуто вихідні клінічні показники пацієнтів з артеріальною гіпертензією та осіб контрольної групи. Дисертантом здійснено аналіз усіх факторів, пов'язаних з рівнем систолічного АТ в аорті та жорсткістю артерій еластичного та м'язового типів у пацієнтів з АГ і в осіб контрольної групи. Крім того, виконано спеціальний аналіз даних у підгрупі пацієнтів з АГ, які пройшли повне обстеження з метою виявлення уражень органів-мішеней. Встановлено, що рівень центрального систолічного АТ, подібно до офісного систолічного АТ, корелює з показниками ураження судин. Дисертантом було виявлено незалежний взаємозв'язок рівня АТ в аорті зі станом діастолічної функції лівого шлуночка.

У третьому розділі розглянуто проблему ізольованої систолічної АГ у пацієнтів молодого віку. Автором встановлено, що майже у 39% таких

пацієнтів рівень систолічного АТ в аорті перебуває в межах норми, навіть незважаючи на те, що рівень брахіального АТ у пацієнтів цієї підгрупи буввищим за 140 мм рт. ст. У розділі послідовно розглядали всі фактори, пов'язані з підвищенням центрального АТ, після чого проводився покроковий регресійний аналіз цих показників з метою визначення граничних значень. Такий аналіз забезпечив встановлення предикторів підвищення рівня центрального АТ у молодих осіб з ізольованою систолічною АГ, до яких належать зріст менше 178 см, вага понад 91 кг та офісний рівень діастолічного АТ понад 80 мм рт.ст.

У четвертому розділі наведено результати проспективного рандомізованого відкритого 6-місячного дослідження ефективності різних типів комбінованої антигіпертензивної терапії у пацієнтів з АГ 2-го і 3-го ступеня. У цьому розділі показано, що призначення комбінації лозартану або лізиноприлу з гідрохлоротіазидом забезпечує значуще більше зниження центрального АТ та кращий вплив на еластичність судин, ніж комбінація бісопрололу з гідрохлоротіазидом. За даними кореляційного аналізу, фактори, які корелювали з динамікою систолічного АТ в аорті, були різними для різних типів комбінованої терапії

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів» у стислій формі наведено основні результати виконаного дисертаційного дослідження, а також здійснено співставлення отриманих результатів з літературними даними, у тому числі результатами великих рандомізованих досліджень.

Висновки містять узагальнення основних результатів дисертаційного дослідження та відповідають загалом його меті та завданням. Практичні рекомендації ґрунтуються на результатах власного дослідження. Великий обсяг матеріалу та сучасна методологія отримання та обробки даних забезпечили значущість одержаних результатів, висновків і обґрунтованість практичних рекомендацій. Основні положення, що наведені в авторефераті стисло, але у повному об'ємі відображають текст дисертації.

Таким чином, дисертація є завершеною самостійною роботою дисертанта.

Повнота викладення основних положень дисертації в опублікованих працях. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 22 наукові роботи, в тому числі 6 статей у наукових спеціалізованих виданнях, внесених до переліку фахових видань України, публікація в яких зараховується до числа основних публікацій за темою дисертації, три з них – у виданнях, що входять до міжнародних наукометрических баз. Одна стаття опублікована в іноземному науковому виданні, що входить до міжнародної наукометричної бази, 3 наукові статті - в інших періодичних виданнях України, що входять до міжнародних наукометрических баз та 10 тез, опублікованих в збірках матеріалів науково-практических конференцій і з'їздів (переважна більшість – англомовних). За матеріалами роботи отримано два патенти України на винахід. Загалом, потрібно відзначити дуже високий рівень оприлюднення матеріалів дисертаційного дослідження у наукових виданнях, матеріалах міжнародних і національних наукових форумів.

Рекомендації з використання результатів дослідження у клінічній практиці. Загалом, рецензована дисертаційна робота характеризується практичною спрямованістю. Результати роботи можуть бути використані у повсякденній практиці кардіологів та терапевтів. Сформульовані положення потрібно впроваджувати у педагогічному процесі на відповідних кафедрах післядипломного навчання лікарів. Наукові положення дисертації доцільно використовувати у науково-дослідній роботі, в публікаціях у періодичних виданнях, лекціях для лікарів, при оновленні діючих національних настанов з діагностики та лікування артеріальної гіпертензії.

Недоліки, зауваження і побажання. При рецензуванні дисертаційної роботи вагомих зауважень немає, було виявлено декілька стилістичних помилок. Оформлення дисертації і автореферату відповідає вимогам Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого

наукового співробітника, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567.

В плані наукової дискусії дисертанту пропонується відповісти на запитання:

1. Чи відрізняються вихідні показники центрального артеріального тиску та пружноеластичні властивості артерій у пацієнтів з різною відповіддю на антигіпертензивну терапію?
2. Які антигіпертензивні засоби найбільш доцільно застосовувати при ізольованій систолічній гіпертензії в пацієнтів молодого віку?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Торбас Олени Олександровни «Вплив різних типів комбінованої антигіпертензивної терапії на центральний артеріальний тиск та пружноеластичні властивості артерій у пацієнтів із другим та третім ступенем артеріальної гіпертензії», виконана в Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Києва і подана до захисту в спеціалізовану вчену раду Д26.616.01 в Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.11 – кардіологія, є закінченим науковим дослідженням та вирішує актуальну задачу сучасної кардіології. Результати цієї роботи дозволяють оптимізувати комбіновану антигіпертензивну терапію у пацієнтів з артеріальною гіпертензією 2-3 ступеня і на основі визначення впливу різних комбінацій антигіпертензивних препаратів на рівень центрального АТ та пружноеластичні властивості судин.

Отже, дисертаційна робота Торбас Олени Олександровни за теоретичною та практичною цінністю, сучасною методологією дослідження, новизною отриманих даних, обґрутованістю практичних рекомендацій і висновків, достатнім обсягом освітлення отриманих даних в друкованих роботах, відповідає вимогам Порядку присудження наукових ступенів і

присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567, що висуваються до дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук та відповідає спеціальності «кардіологія – 14.01.11», а здобувач заслуговує присудження йому наукового ступеня кандидата медичних наук.

Завідувач кафедри функціональної діагностики
Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України
доктор медичних наук, професор

