

ВІДГУК

офіційного опонента
проводного наукового співробітника відділу інфаркту міокарда та
відновлювального лікування ДУ “ННЦ “Інститут кардіології імені академіка
М. Д. Стражеска” НАМН України
доктора медичних наук, професора Малиновської Ірини Едмундівни
на дисертаційну роботу Шклянки Інги Володимирівни
“Ефективність статинів у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця
при виконанні хірургічної реваскуляризації міокарда”,
яка подана для захисту до спеціалізованої вченої ради Д. 26.616.01 при
ДУ “ННЦ “Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска” НАМН
України на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

Актуальність обраної теми та її зв’язок з науковими програмами

Призначення статинів пацієнтам з ішемічною хворобою серця (ІХС) є безальтернативним методом попередження прогресування атеросклеротичних уражень та їх ускладнень. Лікування пацієнтів за протоколами та рекомендаціями в Україні стало загальноприйнятим. Втім досягнення цільових рівнів, зокрема, показників ліпідного обміну лишається незадовільним. Найбільш ефективним лікування проводиться лише у максимально наближені до коронарної події часи. Це спостерігається і при проведенні високотехнологічних втручань. Якщо призначення при хронічній ІХС інтенсивної антитромбоцитарної терапії перед стентуванням є аксіомою, то доцільність «навантажувального» періоду статинотерапії остаточно не вивчено. Недостатньо даних щодо особливостей призначення статинів пацієнтам, які підлягають аортокоронарному шунтуванню (АКШ). Враховуючи фармакодинамічні та фармакокінетичні властивості статинів, ранішніми ефектами будуть плейотропні, які є чи не найважливішими при проведенні АКШ, яке супроводжується додатковим підвищенням маркерів запалення.

Робота Шклянки І.В. присвячена важливому напрямку сучасної кардіології. Визначення факторів, що можуть впливати на виникнення ранніх та післяопераційних ускладнень після АКШ, враховуючи різні режими прийому статинів на догоспітальному етапі у пацієнтів зі стабільною ІХС, встановлення

предикторів несприятливого перебігу захворювання після АКШ при однорічному спостереженні можуть суттєво вплинути на удосконалення організаційних та медикаментозних підходів при підготовці до операції АКШ та розвиток коронарних подій і покращення якості життя у постгоспітальному періоді, що обумовлює актуальність проведеного дослідження, і має науково-практичне та медико-соціальне значення.

Дисертаційна робота виконана на базі кафедри функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика у межах наукової роботи «Оцінка ризику рецидивуючого перебігу та розробка шляхів профілактики пароксизмальних тахіаритмій при тривалому спостереженні» (номер державної реєстрації 0114U002466, роки виконання 2014-2018).

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизну, повноту їх викладу у опублікованих працях.

Робота Шклянки І.В. базується на результатах комплексного обстеження 155 пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця, яким виконали ізольоване АКШ з встановленням більшості з них (83,2%) 2-3 шунтів та використанням штучного кровообігу у 86,5% пацієнтів. Автор застосувала сучасні методи дослідження, що відповідають поставленій меті та завданням дисертації. Комплексний підхід та різноплановість дослідження дозволили представити не тільки клініко-анамнестичну та морфофункціональну характеристику пацієнтів, що підлягають операції АКШ, але й оцінити особливості медикаментозної терапії, зокрема, призначення статинів в умовах реальної клінічної практики.

Аналіз результатів дослідження відрізняється глибиною. Наукові положення дисертації базуються на використанні сучасних методів статистичної обробки матеріалу, що підтверджує їх достовірність. Висновки дисертаційної роботи цілком обґрунтовані, випливають із змісту роботи.

Рекомендації по використанню результатів дослідження мають практичне значення і підверджені на практиці.

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів

Автором встановлено недостатнє призначення статинів або їх застосування у низьких дозах пацієнтам зі стабільною АІС перед проведенням операції АКШ.

Новими є дані про взаємозв'язок передопераційного не призначення статинів на розвиток ранніх та пізніх післяопераційних ускладнень.

На підставі всебічного аналізу клініко-лабораторних, інструментальних та інтраопераційних показників встановлені предиктори виникнення ранніх та пізніх подій після АКШ, що, безперечно, має наукову новизну. У додаток до недостатньої статинотерапії з ранніми ускладненнями асоціювався важкий ступень цукрового діабету, а з пізніми - гірший функціональний стан нирок при виписуванні зі стаціонару.

У дослідженні доведено доцільність та безпечність застосування високоінтенсивних доз статинів щонайменше 7 днів та не пізніше 24 годин до планового АКШ для запобігання ранніх ускладнень, особливо, пароксизмів фібриляції передсердь.

Практичне значення результатів роботи

Автором обґрунтовано застосування високоінтенсивних доз статинів та доведена їх безпечність у перед- та періопераційному періоді для запобігання виникнення ранніх післяопераційних ускладнень та тривалої терапії статинами протягом року після планового АКШ для зменшення ризику виникнення пізніх подій. Удосконалення підходів до статинотерапії у перед-, пері- та після-операційному періоді спрятиме підвищенню ефективності лікування пацієнтів, які підлягають АКШ.

Підтвердженням наукового та практичного значення дослідження є впровадження основних положень і результатів роботи в навчальний процес кафедри функціональної діагностики Національної медичної академії

післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, кафедри терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова, у лікувальний процес консультативно-діагностичного поліклінічного відділення №1 для дорослих ДУ «Інститут серця МОЗ України», кардіохірургічного відділення КУ «Обласної клінічної лікарні імені О.Ф.Гербачевського» Житомирської обласної ради та інфарктного відділення Філії «Центр охорони здоров'я» Львівської клінічної лікарні на залізничному транспорті. Впровадження підтверджено відповідними актами.

Оцінка змісту дисертаційної роботи

Дисертаційна робота Шклянки І.В. написана за традиційним планом та відповідає за структурою і обсягом сучасним вимогам. Основний зміст дисертації викладено на 173 сторінках друкованого тексту. Вона складається з анотацій, списку опублікованих праць, переліку умовних позначень, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 3 розділів результатів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку з 154 використаних літературних джерел, з яких 21 кирилицею та 133 латиницею, та додатків. Робота проілюстрована 26 таблицями та 9 рисунками.

У «Вступі» автором детально висвітлена актуальність наукової проблеми, визначено її дискусійні аспекти, які потребують подальшого вивчення і обумовлюють необхідність проведення даного дослідження у пацієнтів зі стабільною ІХС, які склеровані на операцію АКШ, визначено мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження, сформульовано наукову новизну та практичну значимість отриманих результатів для клінічної кардіології.

Розділ "Огляд літератури" складається з 5 підрозділів, в яких автор стисло і аргументовано навела сучасні уявлення клінічних та багатоцентрових досліджень, мета-аналізів вітчизняних та закордонних авторів щодо ефективності хірургічної реваскуляризації пацієнтів зі стабільною ІХС, виклада роль запалення у розвитку атеросклеротичного процесу та проаналізувала

думки дослідників стосовно важкості запальної реакції за рівнем білків плазми крові, прозапальних цитокінів, їх значення у розвитку ускладнень та післяопераційних подій при виконанні операції АКШ, представила дані окремих досліджень по вивченю інтраопераційних факторів, що сприяють підвищенню маркерів запалення при АКШ. Тому призначення статинів з їх плейотропними ефектами добре відомо, але дозування та тривалість прийому потребують подальших досліджень. Всебічний критичний аналіз літературних даних з викладенням невирішених питань є додатковим підтвердженням актуальності та своєчасності обраної теми та необхідності її вивчення з урахуванням ефективності статинів у попередженні ранніх та пізніх ускладнень після проведення операції АКШ.

У Розділі 2 дана клінічна характеристика комплексного обстеження 155 пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця, викладені загальноклінічні, інструментальні, лабораторні методи дослідження, детально описані коронаровентрикулографія (КВГ) та хірургічна реваскуляризація міокарду. На основі отриманих результатів була створена база даних. Їх статистичний аналіз здійснювали за допомогою програмних пакетів Statistica версії 13.3, SPSS версії 25.0.

У Розділі 3 наведені дані для оцінки призначення статинів в реальній клінічній практиці перед скеруванням на КВГ/ АКШ обстежено 155 пацієнтів, які були розподілені на дві групи: лише 84 (54,2%) з них отримували статини, натомість, 71 (45,7%) статинотерапію не проводили. Автором не встановлено суттєвих відмінностей у двох групах стосовно клініко-анамнестичних, лабораторних та інструментальних показників за виключенням рівнів загального холестерину та інтерлейкіну (ІЛ)-6, що були вищими у пацієнтів, які не отримували статини. В обох групах терапія теж не відрізнялася. Автор встановила, що навіть перенесений інфаркт міокарда (78,9%), інсульт/транзиторна ішемічна атака (12,7%), стенозуючий атеросклероз нижніх кінцівок (8,4%), стентування коронарних артерій (12,7%), цукровий діабет (25,3%) та гіпертонічна хвороба (94,4%) не були вагомою підставою для

призначення статинів. Ці дані мають велике медико-соціальне значення і вказують на недостатнє дотримання існуючих рекомендацій з боку пацієнтів і лікарів.

Дослідженю ефективності та безпеки періопераційного застосування статинів при проведенні АКШ присвячений Розділ 4. Пацієнти ретроспективно були розподілені на три групи в залежності від прийому статинів не менше тижня до АКШ. В 1 групі ($n=30$) пацієнти не отримували статинів, в 2 ($n=107$) - отримували низькі/поміrnі дози (причому 35,5% з них – симвастатин), в 3 ($n=18$) – проводили високоінтенсивну статинотерапію. Не вдалось встановити відмінності клініко-лабораторних та інструментальних показників, які б могли пояснити не призначення на догоспітальному етапі статинів пацієнтам 1 групи чи високі їх дози в 3 групі. Така терапія, ймовірно, обумовила втрічі підвищений рівень ІЛ-6 в 1 групі у порівнянні з 2 та 3 групах. Відмінностей між групами стосовно вираженості ураження коронарних артерій, об'єму та особливостей оперативного втручання не встановлено. Але інотропної післяопераційної підтримки потребували тільки 77,8% пацієнтів, які отримували високі дози статинів проти 100% в інших групах.

Автор продемонструвала перевагу високоінтенсивної передопераційної терапії у попередженні ранніх післяопераційних ускладнень (особливо виникнення фібриляції/тріпотіння передсердь). У жодного пацієнта 3 групи не виникало інфаркту міокарда, гострої серцевої недостатності, гострого пошкодження нирок, гострої дихальної недостатності, кровотеч. Це супроводжувалося відсутністю підвищення печінкових та серцевих ферментів, змін показників ниркової функції. Отримані автором дані зумовлюють проведення лікування пацієнтів інтенсивними дозами статинів щонайменше 1 тиждень перед АКШ.

Розділ 5 можна вважати найбільш наукомістким. В ньому представлені дослідження для виявлення предикторів ускладнень після АКШ у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця. Було зареєстровано 84 ранніх ускладнень у 66 пацієнтів з 155, переважно - виникнення фібриляції/ тріпотіння

передсердь. Автором встановлено, що наявність важкого цукрового діабету та відсутність терапії статинами є незалежними предикторами розвитку ранніх післяопераційних ускладнень. Спостереження за пацієнтами протягом року дало змогу прослідкувати виникнення пізніх подій, які у більшості випадків були пов'язані з прогресуванням серцевої недостатності внаслідок зниження скоротливої функції міокарду та прогресування фібриляції передсердь. Предикторами розвитку пізніх подій після АКШ виявилися відсутність лікування статинами, гірший функціональний стан нирок на момент виписки зі стаціонару, а також призначення петлевих діуретинів, що було обумовлено прогресуванням серцевої недостатності.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів» - це квінтесенція дисертації. Автор у короткому вигляді викладає найвагоміші результати проведеного дослідження, переконливо доведає необхідність початку призначення статинів у високих дозах ще на передопераційному етапі, що впливає на розвиток ускладнень в ранньому періоді після АКШ та доцільність продовжувати якомога раніше після операційного втручання. Дисертант провела співставлення результатів, що отримані особисто, порівняла з існуючими викладеними в літературних джерелах даними інших дослідників та продемонструвала здатність до теоретичного узагальнення первинного матеріалу та його аналізу.

За одержаними результатами здобувач сформулювала 5 висновків та 4 практичні рекомендації, які витікають з результатів проведеного дослідження, вони є конкретними, обґрунтованими і віддзеркалюють його основні положення. Практичні рекомендації дисертаційної роботи викладені чітко і можуть бути використані у практичній діяльності кардіологів, кардіохірургів та сімейних лікарів при скеруванні пацієнтів на операцію АКШ для попередження ранніх та пізніх ускладнень та при подальшому післяопераційному спостереженні.

Повнота викладу матеріалу дисертації в опублікованих роботах

Всі наукові положення, висновки та практичні рекомендації повністю представлені у періодичних виданнях та обговорені на медичних форумах (в тому числі з міжнародною участю). Результати дослідження викладені у 11 наукових працях, серед них 6 статей – у фахових виданнях України, що входять до міжнародних наукометричних баз та 3 тези доповідей в збірках матеріалів конференцій і конгресів.

Недоліки щодо змісту та оформлення дисертації та автореферату

В процесі вивчення дисертаційної роботи та автореферату принципових зауважень не виникло. Зміст автореферату ідентичний основним положенням дисертації. В дисертації, можливо, краще було б об'єднати 1 та 2 підрозділи «Огляду літератури», які відносно невеликі за обсягом та доповнюють один одного за змістом.

В плані наукової дискусії хотілося б почути думку автора з таких питань, що свідчать про інтерес, який викликало проведене дослідження.

1. При короткому терміні передопераційного призначення статинів навіть у високоінтенсивних дозах, ефективність статинів обумовлена їх плейотропними ефектами. Чи виявлено додаткову ліпідокоригуючу дію статинів у попередженні розвитку пізніх ускладнень при спостереженні протягом 1 року?

2. Що має значення для попередження післяопераційних ускладнень – факт прийому статинів / їх доза/ тривалість прийому/ досягнення цільових рівнів ліпідів та ліпопротеїдів?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Шклянки Інги Володимирівни “Ефективність статинів у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця при виконанні хірургічної реваскуляризації міокарда”, що подана для захисту до спеціалізованої вченої ради Д. 26.616.01 при ДУ “Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска” НАМН України

на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.11 – кардіологія, є завершеною самостійною виконаною науково-дослідною роботою, яка містить нові обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують наукове завдання кардіології – удосконалення підготовки пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця до операції коронарного шунтування для запобігання серцево-судинних ускладнень після хірургічної реваскуляризації міокарда та покращення перебігу післяопераційного періоду на підставі встановлених особливостей періопераційного застосування статинів.

За своєю актуальністю, науковою новизною, практичним та теоретичним значенням дисертаційна робота Шклянки І.В. повністю відповідає вимогам “Порядку присудження наукових ступенів”, затвердженим Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 року зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 та № 1159 від 30.12.2015 року, а її автор – Шклянка І.В. заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

Провідний науковий співробітник
відділу інфаркту міокарда та відновлювального
лікування ДУ «ННЦ «Інститут кардіології»
імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України
доктор медичних наук, професор

Малиновська І.Е. Малиновська І.Е.

