

## ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Лизогуба Віктора Григоровича завідувача кафедри внутрішньої медицини №4 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця на дисертаційну роботу Шклянки Інги Володимирівни на тему «ЕФЕКТИВНІСТЬ СТАТИНІВ У ПАЦІЄНТІВ ЗІ СТАБІЛЬНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ПРИ ВИКОНАННІ ХІРУРГІЧНОЇ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ МІОКАРДА», подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (спеціальність 14.01.11 – кардіологія) до спеціалізованої вченості ради Д 26.616.01 при Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України.

**Актуальність теми дисертаційної роботи.** Ішемічна хвороба серця (ІХС), яка обумовлена атеросклерозом коронарних артерій, залишається однією з головних причин передчасної смерті та інвалідизації населення в індустриально розвинених країнах. Проте застосування сучасних методів лікування захворювання дозволяють покращити прогноз пацієнтів. Пряма реваскуляризація міокарда, зокрема аортокоронарне шунтування (АКШ), є високоефективним методом лікування, яке в більшості випадків дозволяє не тільки підвищити якість життя, а й збільшити його тривалість. Однак до уdosконалення підходів до зниження ризику періопераційних ускладнень у даної категорії пацієнтів залишається актуальним.

Призначення статинів показано всім пацієнтам з ІХС і будь-яким проявом атеросклерозу незалежно від наявності порушень ліпідного обміну. Однак, існує великий бар'єр між офіційними рекомендаціями і реальною клінічною практикою. На даний час є поодинокі дослідження, в яких доведена ефективність та безпечнощсть застосування статинів в періопераційному періоді АКШ. Проте, однозначних рекомендацій щодо доцільноти призначення статинів на короткий період перед операцією у

пацієнтів, які не приймали їх раніше, а також питання припиняти чи ні прийом статинів у пацієнтів, які тривалий час приймали ці препарати в передопераційному періоді на даний час немає.

Вирішенню цих питань присвячена дана дисертаційна робота, що свідчить про її актуальність.

**Зв'язок теми дисертації з державними або галузевими науковими програмами.** Дисертаційна виконана на кафедрі функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика згідно плану науково-дослідних робіт «Оцінка ризику рецидивуючого перебігу та розробка шляхів профілактики пароксизмальних тахіаритмій при тривалому спостереженні» (№ державної реєстрації 0114U002466, роки виконання 2014- 2018). Здобувач був співвиконавцем вказаної теми.

**Метою** дисертаційної роботи було обґрунтування підходів до зменшення кількості ускладнень після хірургічної реваскуляризації міокарда та покращення перебігу післяопераційного періоду у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця на підставі вивчення ефективності періопераційного застосування статинів.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Дисертантом вперше проведена оцінка ефективності призначення статинів в умовах реальної клінічної практики при направленні пацієнтів для проведення АКШ, обґрунтовано профілактичний ефект статинів щодо виникнення ранніх ускладнень та пізніх подій протягом річного спостереження після реваскуляризації міокарда, зокрема при застосуванні їх різних доз (низьких/ помірних та високих).

Доведений зв'язок виникнення ранніх післяопераційних ускладнень з наявністю цукрового діабету важкого ступеня, ожирінням І та ІІ ступенів, гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, збільшення розмірів лівого передсердя, а також з підвищеним доопераційним рівнем інтерлейкіну-6 та більшою тривалістю перетискання аорти під час операційного втручання. В проведенню дослідження при аналізі пізніх подій розглядали не лише

випадки гострого коронарного синдрому або інфаркту міокарда внаслідок тромбозів або рестенозів коронарних артерій, але й процеси ремоделювання лівого шлуночка, виникнення та перебіг аритмій серця та прогресування серцевої недостатності.

В проведенню дослідженні доведено досить високу ефективність статинів щодо профілактики виникнення ранніх та пізніх післяопераційних ускладнень. Обґрунтовано доцільність та безпечність призначення високої дози статинів впродовж семи або більше днів до операції, а також необхідність застосування статинів протягом року після операції.

**Практичне значення результатів дослідження.** Робота має чітку, практичну напрямленість. В дисертаційній роботі обґрунтувано підходи до медикаментозного ведення пацієнтів зі стабільною ІХС при підготовці до планової хірургічної реваскуляризації міокарда та під час тривалого післяопераційного спостереження. Встановлено предиктори виникнення ранніх ускладнень та пізніх подій, що дозволяє провести їх своєчасну корекцію для покращення перебігу післяопераційного періоду та зменшення ризику виникнення ускладнень.

У представлений роботі доведено доцільність призначення середніх та високих доз статинів (аторвастатину або розувастатину від 40 та 20 мг/добу, відповідно) впродовж щонайменше семи днів перед плановою реваскуляризацією міокарда та впродовж року після неї. Підтверджено безпечність їх застосування в цих дозах0.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено у клінічну практику 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. Також основні положення цієї роботи впроваджені в навчальний процес кафедри функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної

освіти імені П.Л. Шупика та кафедри терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО Вінницького Національного медичного університету імені М.І.Пирогова. Впровадження підтверджено відповідними актами.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій.** Основні наукові положення, що сформульовані у даній дисертаційній роботі, базуються, перш за все, на результатах власних досліджень з урахуванням даних вітчизняної та зарубіжної літератури. Кількість обстежених пацієнтів (155 пацієнтів зі стабільною ІХС, послідовно відібраних для проведення ізольованого аортокоронарного шунтування) є достатньою для вирішення поставлених задач. Для вивчення ефективності та безпеки призначення статинів у періопераційному періоді автором проведено, ретроспективний аналіз відповідних даних в трьох групах обстежених (перша – не приймали статинів принаймні тиждень до операції, друга – приймали статини у низьких або помірних дозах, третя – приймали статини у високих дозах продовж не менше одного тижня до операції). Для вивчення предикторів виникнення ранніх післяопераційних ускладнень пацієнти з загальної вибірки були поділені на дві групи в залежності від наявності/відсутності розвитку ускладнень впродовж госпітального періоду, а для вивчення факторів виникнення пізніх подій – на групи з або без їх розвитку. Дослідження проводилось з використанням системного підходу, що забезпечило можливість комплексного аналізу багатьох факторів.

Під час обробки матеріалів дослідження автор використовувала сучасні інформативні методи варіаційної статистики, параметричні критерії оцінки достовірності результатів. Статистичний аналіз отриманих даних проводився за допомогою програмних пакетів Statistica v. 13.3, SPSS v. 25.0 і MedCalc v. 18.2.1. Для визначення факторів, найбільш тісно асоційованих з досліджуваними клінічними наслідками, використовували уніваріантний та покроковий мультиваріантний логістичний регресійний аналіз.

Наведені в дисертаційній роботі наукові положення, висновки, практичні рекомендації базуються на результатах комплексних досліджень,

проаналізованих із застосуванням сучасних інформативних статистичних методів, обґрунтовані, випливають зі змісту роботи, мають певне теоретичне і практичне значення.

**Оцінка змісту дисертації та її завершеність.** Дисертаційна робота побудована за стандартною схемою, складається з анотацій, вступу, п'яти розділів (у тому числі, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень), аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (154 джерела). Текст дисертації викладено на 173 сторінках.

У вступі показана актуальність дослідження, визначені невирішенні питання, сформульовано мету та завдання дослідження.

В огляді літератури наведено аналіз сучасного стану проблематики щодо ефективності та доцільності призначення статинів хворим на ішемічну хворобу серця в різні періоди проведення аортокоронарного шунтування – доопераційний, періопераційний та післяопераційний.

В розділі матеріал і методи дослідження надано кратку клінічну характеристику обстежених пацієнтів, детально описано характер розподілу хворих на групи дослідження. Клініко-інструментальні та лабораторні методи дослідження описано без зайвої деталізації. Використані автором методи дослідження, в тому числі статистичні методи, сучасні, високоінформативні й адекватні поставленим меті та задачам дослідження.

Результати досліджень висвітлені в трьох розділах роботи. Ці розділи містять повний та послідовний опис отриманих результатів, ілюстровані таблицями та рисунками. В третьому розділі автор описує особливості пацієнтів досліджуваних груп – яким призначили або не призначили статини при скеруванні для проведення коронароветрикулографії та/або аортокоронарного шунтування. В четвертому розділі автором проведено аналіз ефективності та безпечності періопераційного застосування різних доз статинів. Отримані автором дані свідчать про асоціацію відсутності періопераційної терапії статинами з більш частим виникненням

післяопераційних ускладнень, ніж при застосуванні помірної або високої дози статинів. Періопераційна терапія статинами не супроводжувалась значущими змінами в динаміці маркерів печінкової та ниркової функції, у тому числі на фоні прийому високих доз препаратів. Розділ п'ятий присвячений визначенню предикторів виникнення ранніх післяопераційних ускладнень та пізніх подій при спостереженні за включеними в дослідження пацієнтами впродовж року. За даними автора незалежними предикторами ризику розвитку ранніх ускладнень є наявність цукрового діабету важкого ступеня та відсутність терапії статинами у періопераційному періоді, а предикторами пізніх подій - гірший функціональний стан нирок при виписуванні зі стаціонару, відсутність статинотерапії, а також призначення петлевих діуретиків.

Обговорення результатів засновано на аналізі отриманих даних та даних літератури, в т. ч. сучасних досліджень.

Висновки відображають результати дослідження, відповідають меті та поставленим у роботі завданням.

Практичні рекомендації чітко сформульовані, базуються на отриманих в роботі даних, перевірені в клініці, про що свідчать представлені акти впровадження.

Список використаних джерел представлено відповідно сучасним вимогам ДАК МОН України.

**Повнота викладення основних положень дисертації в опублікованих працях.** За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, з яких 6 статей - у спеціалізованих медичних виданнях, рекомендованих ДАК України, 3 роботи у вигляді тез в збірках матеріалів конгресів і конференцій (1 з них – на Європейському конгресі з атеросклерозу).

Ключові положення дисертаційної роботи Шклянки І.В. були представлені у вигляді усних доповідей на VIII конференції Української Асоціації фахівців з серцевої недостатності (м. Київ, 2018), 86-му Конгресі

Європейського товариства атеросклерозу (м. Лісабон, 2018), XIX Національному конгресі кардіологів (м. Київ, 2018).

**Недоліки, зауваження та побажання.** Принципових зауважень до дисертаційної роботи немає, хоча за текстом роботи зустрічаються окремі стилістичні помилки, помилки друку. Загалом дисертаційна робота може бути оцінена позитивно.

Автореферат дисертації повністю відповідає основним положенням дисертаційної роботи.

**В якості дискусії хотілось би почути відповідь на такі запитання:**

1. З чим, на Вашу думку, пов'язаний кращий ефект високих доз статинів? На рівні яких систем це проявляється?
2. Які можливі причини відміни статинів у пацієнтів протягом першого року після хірургічної реваскуляризації міокарда? У зв'язку з чим було відмінено статини пацієнтам у Вашому дослідженні?

**Загальний висновок щодо дисертаційної роботи.** Дисертаційна роботи Шклянки І.В. на тему «Ефективність статинів у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця при виконанні хірургічної реваскуляризації міокарда», що подана до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 - кардіологія до спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 при Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України є самостійним завершеним науковим дослідженням, яке вирішує актуальне науково-практичне завдання сучасної кардіології, а саме – покращення перебігу раннього та пізнього післяопераційного періодів у пацієнтів зі стабільною ІХС при проведенні АКШ на підставі вивчення ефективності лікування, статинами в різних дозах та визначення предикторів виникнення ранніх ускладнень та пізніх подій.

Дисертаційна робота за своюю актуальністю, змістом, теоретичним і практичним значення, методичним підходом та отриманими результатами відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів»,

затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 року (із змінами внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 року та № 1159 від 30.12.2015 року), що пред'являються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11- кардіологія.

### Офіційний опонент

завідувач кафедри внутрішньої медицини №4

Національного медичного

університету імені О.О.Богомольця

д. мед. н., професор

 , В. Г. Лизогуб

