

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, завідувача кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», професора **Ташука Віктора Корнійовича** на дисертаційну роботу **Степури Антона Олександровича** «Клініко-патогенетичне обґрунтування ранньої інтенсивної гіполіпідемічної терапії у хворих на гострий інфаркт міокарда», представленій до офіційного захисту в спеціалізованій вченої ради Д 26.616.01 при Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 - кардіологія

Актуальність теми

Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) з елевацією сегмента ST залишається однією з домінантних проблем ішемічної хвороби серця, а отже – формує одну з основних причин смертності в Україні. На один мільйон населення в Україні приходить 1136 пацієнтів з ГІМ. Показник летальності в провідних клініках України нижчий за середній показник по Україні (4,6% проти 12,5% відповідно) (Коваленко В.М., 2018). Зменшення летальності відбувається на фоні сучасного підходу до ранньої реваскуляризації міокарда та сучасного раннього (догоспітального) лікування за застосування подвійної антитромбоцитарної та антикоагулянтної терапії, активного впровадження гіполіпідемічної терапії тощо.

Призначення на ранніх етапах лікування (до реперфузії) інтенсивної гіполіпідемічної терапії, у пацієнтів з синдромом з елевацією сегмента ST (STEMI), зменшує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень впродовж 30 діб спостереження (Berwanger O. та інші, 2018). Високі дози гіполіпідемічної терапії свідчать згідно аналізу 17 рандомізованих контрольованих випробувань про більші переваги у зниженні частоти короткочасних серйозних побічних кардіальних подій з відношенням шансів

0,72 ($p=0,01$) і зворотно – для рівнів високочутливого С-реактивного протеїну (СРП) з ВШ -1,59 ($p<0,0001$) (Ma Y. et al., 2018). При додаванні до терапії інгібіторами ферменту 3-гідроксил-3-метилглутарил-коферменту А (ГМГ-КоА)-редуктази (статинів) також інгібіторів абсорбції холестерину (ezetимібу) призводить до поступового зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПШЩ) і поліпшує серцево-судинні впливи терапії. Більш того, зниження рівня ХС ЛПШЩ до рівнів нижче рекомендованих забезпечує додаткову перевагу в зменшенні серцево-судинних ускладнень (Ma Y. et al., 2018). На сьогодні накопичений великий фактичний матеріал на користь взаємозв'язку між призначенням пацієнтам з ГІМ гіполіпідемічної терапії та зменшенням смертності від серцево-судинних захворювань. Однак комбінація статинів з іншими гіполіпідемічними препаратами у хворих на STEMI на даний час активно вивчається (Cannon C.P. et al., 2019). У дослідженні ODYSSEY додавання до статинів інгібітора PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) зменшує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень (Steg P.G., Bhatt D.L., 2018, Elamin A.F.M. et al., 2019). Отже, важливо й актуально дослідити вплив високих доз статинів, а також комбінації статинів з есетимібом на клінічний перебіг захворювання у хворих на ГКС з елевацією сегмента ST (STEMI).

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами

Дисертаційна робота виконана в Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України згідно з планом науково-дослідної роботи відділу реанімації та інтенсивної терапії за темою «Визначити клініко-прогностичне значення маркерів судинної реактивності у хворих на гострий коронарний синдром» (№ держреєстрації 0113U002056). Здобувач є співвиконавцем цього дослідження.

Новизна дослідження та одержаних результатів

Дисертаційна робота А.О.Степури «Клініко-патогенетичне обґрунтування ранньої інтенсивної гіполіпідемічної терапії у хворих на гострий інфаркт міокарда», метою якої є визначення особливостей госпітального періоду ГІМ/STEMІ з дослідженням змін інструментальних та лабораторних показників та віддалених ускладнень за постгоспітального періоду залежно різної інтенсивності ліпідзнижуючої терапії з досягненням цільових рівнів ХС ЛПНЩ в умовах формування підвищення ефективності лікування даної категорії хворих, і полягала у призначенні на ранньому етапі лікування високоінтенсивної гіполіпідемічної терапії аторвастатином 80 мг або середньоінтенсивної гіполіпідемічної терапії аторвастатином 40 мг з оцінкою додання езетимібу 10 мг для збільшення відсотку випадків досягнення цільових значень ХС ЛПНЩ. Автором доведено позитивний вплив раннього призначення високодозової гіполіпідемічної терапії або додавання до середньоінтенсивної гіполіпідемічної терапії езетимібу в умовах ранньої реперфузії на тканинний кровоток міокарда після ургентного стентування та зменшення ризику розвитку постінфарктного ремоделювання лівого шлуночка. Встановлено, що високоінтенсивна гіполіпідемічна терапія або додавання до середньоінтенсивної гіполіпідемічної терапії езетимібу оптимізує відповідь судин на ендотелій-залежну пробу з вазодилатацією.

Практичне значення одержаних результатів

Практичне значення дисертаційної роботи не підлягає сумніву, оскільки на основі отриманих результатів дисертантом розроблено і запатентовано спосіб лікування гіперліпідемії у хворих на ГІМ/STEMІ комбінованою дозою гіполіпідемічних препаратів аторвастатину 10 мг та езетимібу 10 мг, а також отримано 5 актів впровадження у лікувальний процес.

Ступінь обґрунтованості та вірогідності наукових положень,

висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації

Робота А.О.Степури базується на результатах обстеження і спостереження 135 хворих на гострий коронарний синдром з стійкою елевацією сегмента ST, які поступали у відділення реанімації та інтенсивної терапії ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМНУ. Автор застосовував сучасні методи дослідження, діагностики та лікування, що відповідають поставленій меті та завданням дисертації. Всебічний підхід та різноманітність досліджень дало можливість оцінити важливість та необхідність призначення гіполіпідемічної терапії в рані строки лікування ГІМ/STEMI.

Аналіз результатів дослідження відрізняється глибиною. Наукові положення дисертації базуються на виконанні сучасних методів статистичної обробки матеріалу, що підтверджує їх достовірність. Висновки дисертаційної роботи цілком обгрунтовані, впливають із змісту роботи. Рекомендації по використанню результатів дослідження мають практичне значення і підтвердження у практиці.

Побудова та зміст дисертації

Дисертаційна робота Степури Антона Олександровича «Клініко-патогенетичне обгрунтування ранньої інтенсивної гіполіпідемічної терапії у хворих на гострий інфаркт міокарда» викладена на 176 сторінках машинописного тексту і традиційно складається із анотації українською, російською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів, п'яти розділів власних досліджень, аналізу і обговорення результатів дослідження, висновків, а також практичних рекомендацій і списку використаних джерел. Робота ілюстрована 21 рисунком, 33 таблицями. Список використаної літератури містить 212 джерел, зокрема 28 – кирилицею, 184 – латиницею. Оформлення та структура дисертації повністю відповідає вимогам ДАК України.

Характеристика змісту окремих розділів дисертації. У вступі автор визначає актуальність присвяченого напрямку реалізації мети дослідження залежно від інтенсивності гіполіпідемічної терапії, мета і завдання дослідження чітко обумовлюють побудову роботи, представлені наукова новизна та практична значимість, особистий внесок та результати впровадження дисертаційного дослідження.

В розділі «огляд літератури» дисертант визначає важливість вторинної профілактики лікування хворих, які перенесли ГІМ/STEMІ, оцінює поширеність ГІМ, актуальність проблеми в тому числі в Україні, патогенез атеросклерозу, сучасне лікування ГІМ/STEMІ, розглядає вплив запалення на клінічний перебіг захворювання, проводить порівняння з світовою практикою щодо клінічних робіт з статинотерапії та впливу езетимібу на оптимізацію стану різних фракцій холестерину та застосування препарату при ГІМ, оцінює безпеку та ефективність високоінтенсивної гіполіпідемічної терапії у хворих на ГІМ, вплив на функцію ендотелію, мікроциркуляцію міокарда та розвитку серцево-судинних ускладнень.

В розділі матеріали та методи представлені результати обстеження та спостереження за 135 хворими з ГІМ/STEMІ в розподілі на чотири групи залежно від інтенсивності гіполіпідемічної терапії. Всі хворі отримували сучасне лікування та не відрізняли за основними клініко-анамнестичними характеристиками. Проведена оцінка ускладнень як в госпідальному, так і позагоспідальному періодах. Представлені методи дослідження показників функції ендотелію, ехокардіографії та коронарографії, визначення кровотоку за шкалою TIMI та MBG, результати аналізів біохімічних показників крові та загального аналізу крові.

В розділі 3, який присвячений оцінці особливостей клінічного перебігу хвороби під впливом ранньої інтенсивної гіполіпідемічної терапії, показано зменшення серцево-судинних ускладнень в госпідальному і позагоспідальному періодах захворювання. Доведене зменшення на фоні прийому високоінтенсивної гіполіпідемічної терапії розвитку гострої

серцевої недостатності, ранньої післяінфарктної стенокардії та комбінованої кінцевої точки в госпітальному періоді. В позагоспітальному періоді в пацієнтів з високоінтенсивною гіполіпідемічною терапією ризик повторного ІМ і смерті є меншим з відношенням шансів 6,8.

Розділ 4 присвячений дослідженню впливу гіполіпідемічної терапії на рівень зниження фракцій холестерину, маркерів запалення. Об'єктивізовано, що при прийомі високоінтенсивної гіполіпідемічної терапії зменшується рівень ШОЕ і фібриногену на 10 добу лікування. Також у пацієнтів під впливом ранньої інтенсивної гіполіпідемічної терапії (для 2,3,4 обстежених груп – 1 група – аторвастатин 10 мг і езитиміб 10 мг, 2 група – аторвастатин 40 мг, 3 група – аторвастатин 80 мг, 4 група – аторвастатин 40 мг і езитиміб 10 мг) рівень СРП на 10 добу лікування достовірно був менший по відношенню до пацієнтів 1 групи. На фоні прийому високоінтенсивної гіполіпідемічної терапії відмічалось достовірно нижчі показники як загального холестерину, так і ХС ЛПНЩ на 10 та 90 добу спостереження, а пацієнти, що приймали високоінтенсивну гіполіпідемічну терапію, частіше досягали рекомендованих значень ХС ЛПНЩ. Низькодозова терапія (аторвастатин 10 мг і езитиміб 10 мг) ефективна, як аторвастатин 40 мг, а поєднання – аторвастатин 40 мг і езитиміб 10 мг є високоефективним і в деяких випадках настільки ж є ефективним, як і 80 мг аторвастатину.

Розділ 5, який був присвячений характеру змін ендотелію на тлі застосування інтенсивної гіполіпідемічної терапії, показав, що у пацієнтів всіх груп середній приріст проби з потік-залежною вазодилатацією був знижений та не відрізнявся по групам. На фоні лікування на 10 та 90 добу середній рівень приросту проби з потік-залежною вазодилатацією покращувався однаково у всіх групах. У пацієнтів з ГІМ зі стійкою елевацією сегмента ST для покращення приросту проби з потік-залежною вазодилатацією знижувати ХС ЛПНЩ до цільових рівнів $\leq 1,8$ ммоль/л вже в ранні терміни захворювання, а досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ оптимізує стабілізацію функції ендотелія.

В розділі 6 вивчалоя стан коронарного кровотоку, ремоделювання лівого шлуночка на тлі застосування високоінтенсивної гіполіпідечної терапії. В роботі було показано, що на фоні прийому різних режимів гіполіпідечної терапії не відрізнявся рівень кровотоку за шкалою TIMI 1 і 2 (Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) risk score), але спостерігається покращення епікардіального кровотоку (TIMI 3-4), що може бути зумовлене кращим тканинним кровотоком за шкалою перфузії MBG (Myocardial blush grade). У пацієнтів, які приймали високоінтенсивну гіполіпідечну терапію, MBG 3 частіше спостерігалось в порівняні з пацієнтами з середньоінтенсивною гіполіпідечною терапією. На фоні прийому високоінтенсивної гіполіпідечної терапії у пацієнтів рідше спостерігалось розвиток дилатації лівого шлуночку.

Розділ 7 присвячений безпеці прийому гіполіпідемічної терапії в ранні терміни ГІМ/STEMI. Було показано гарну переносність з боку нирок і печінки, а комбінація аторвастатину й езетимібу може бути використана у пацієнтів з дуже високим серцево-судинним ризиком у випадках неефективності або неможливості призначення максимальної дози статинів.

Розділ «аналіз та узагальнення результатів» є підсумовуючим, з посиланням на данні літератури, таким, що обгрунтовує побудову наступних висновків, повністю відображає суть роботи, зауважень не має, є цікавим та поєднуючим.

Висновки підсумовують проведене дослідження, є ґрунтовними і об'єктивними, побудованими за дослідження власних результатів автора, практичні рекомендації, в свою чергу, є конкретними, ефективними для впровадження в практику.

**Повнота викладення результатів дисертаційної роботи в
опублікованих працях та авторефераті**

За матеріалами дисертації надруковано 12 робіт, 5 робіт у наукових фахових виданнях, що рекомендовані МОН України, 7 публікацій у вигляді тез, 3 з них в іноземних виданнях.

Зміст автореферету повністю відповідає змісту розділів дисертації, повноцінно відображає основні результати проведених досліджень та їх висновки.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату

За аналізу дисертаційної роботи Степури Антона Олександровича визначені окремі стилістичні і граматичні помилки, що не заважають позитивно оцінювати зміст роботи і не несуть в собі принципових недоліків.

У порядку дискусії прошу здобувача відповісти на наступні запитання:

За ознайомлення з дисертаційною роботою пропонуються наступні питання до дисертанта для наукової дискусії:

1. Чому пацієнтам з STEMI призначались блокатори мінералкортикоїдних рецепторів лише в 40% випадках?
2. Чи існував зв'язок між відсутністю покращення потік-залежної вазодилатації в середньоінтенсивній і високоінтенсивній групах лікування з недосягненням цільового рівня ХС ЛПНЩ в цих хворих?

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження у практиці

Результати дисертаційної роботи Степури Антона Олександровича слід використовувати в практиці роботі кардіореанімаційних відділеннях, відділень кардіології та катетеризаційних лабораторіях.

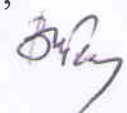
**Висновок щодо відповідності дисертації вимогам, які пред'являють
до наукового ступення кандидата медичних наук.**

Аналіз дисертаційної роботи Степури Антона Олександровича «Клініко-патогенетичне обґрунтування ранньої інтенсивної гіполіпідемічної терапії у хворих на гострий інфаркт міокарда» свідчить, що вона є завершеним науковим дослідженням за спеціальності 14.01.11 – кардіологія, з новим науково-методичним і практичним обґрунтуванням результатів, які вирішують конкретну наукову задачу – оптимізацію лікування хворих на ГІМ/STEMI. Отже, за актуальністю, методологією, науковим і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтовністю наукових положень, висновків і рекомендацій, достовірністю і повнотою викладу в друкованих працях дисертація Степури Антона Олександровича є такою, що повністю відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. №567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами КМ №656 від 19.08.2015 р. і № 1159 від 30.12.2015 р.) стосовно дисертацій 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, фізичної реабілітації та спортивної медицини ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»,
Заслужений лікар України, д.мед.н., професор

В.К. Ташук



Підпис д.мед.н., професора В.К. Ташука підтверджую
Начальник відділу кадрів ВДНЗ України «Буковинський
державний медичний університет»

Т.О.Леонтій

