

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора Жарінова Олега Йосиповича

на дисертаційну роботу Степури Антона Олександровича «Клініко-

патогенетичне обґрунтування ранньої інтенсивної гіполіпідемічної

терапії у хворих на гострий інфаркт міокарда», яку подано 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” Національної академії

медичних наук України

Актуальність обраної теми. Ішемічна хвороба серця (ІХС) є одним з найбільш поширених серцево-судинних захворювань у сучасному світі, яке найчастіше є безпосередньою причиною смерті. Періоди загострення ІХС характеризуються порівняно швидким формуванням так званої "ускладненої" атеросклеротичної бляшки з розвитком гострого коронарного синдрому (ГКС). Згідно з Рекомендаціями Європейського товариства кардіологів щодо лікування ГКС з елевацією сегмента ST (2017), вказана категорія пацієнтів потребує невідкладного реваскуляризаційного втручання. До початку втручання рекомендовано призначати ацетилсаліцилову кислоту, тікагрелор в навантажувальних дозах, бета-адреноблокатори, антикоагулянти (нефракціонований гепарин), за необхідності - опіоїди.

У діючих рекомендаціях чітко не вказано, коли пацієнт повинен отримати першу дозу препарату з групи статинів, хоча експерти пропонують застосовувати терапію статинами якомога раніше. У ранніх дослідженнях статини починали призначати не одразу після інфаркту: MIRACLE - на 3-ий день, PROVE-IT - на 7-ий. Ефективність аторваститину в дозі 80 мг для покращення виживання пацієнтів з ГКС була доведена у рандомізованих дослідженнях MIRACLE, PROVE-IT, тощо. З огляду на це, останнім часом статини рекомендують з першої доби захворювання. Дієвість цієї стратегії за

умов клінічної практики була підтверджена в реєстрових дослідженнях NRMI-4 та Euro Heart Survey ACS. Нещодавнє дослідження SECURE PCI передбачало призначення високих доз статинів (аторвастатин у початковій дозі 80 мг, з подальшим продовженням у дозі 40 мг/добу) до реперфузійного втручання у пацієнтів з ГКС з і без елевації сегмента ST. У пацієнтів з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST, у яких здійснювали ангіопластику, спостерігали суттєву відмінність щодо частоти серцево-судинних ускладнень протягом 30 днів на користь застосування аторвастатину порівняно з плацебо. У групі аторвастатину частота вказаних подій була в два рази нижчою.

Загалом, терапія статинами на ранніх етапах ГКС здійснюється насамперед з огляду на численні плейотропні ефекти цих препаратів, а не з метою зниження рівня проатерогенних ліпідів. Існують попередні дані, що застосування статинів здатне зменшувати ймовірність виникнення феномену невідновленого кровотоку і виникнення післяінфарктної дилатації лівого шлуночка. Вказані аспекти визначають безперечну актуальність рецензованого дослідження.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Рецензоване дисертаційне дослідження було частиною науково-дослідної роботи відділу реанімації та інтенсивної терапії Державної установи “Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” Національної академії медичних наук України “Визначити клініко-прогностичне значення маркерів судинної реактивності у хворих на гострий коронарний синдром” (№ держреєстрації 0113U002056). Автор є співвиконавцем цієї теми.

Наукова новизна та теоретичне значення дослідження. У роботі Степури А.О. «Клініко-патогенетичне обґрунтування ранньої інтенсивної гіполіпідемічної терапії у хворих на гострий інфаркт міокарда» розглянуто

ряд аспектів, які характеризуються науковою новизною. Зокрема, у роботі доведено переваги призначення високоінтенсивної терапії статинами (аторвастатин 80 мг) та аторвастатину 40 мг у комбінації з езетимібом 10 мг у пацієнтів з ГКС з елевацією сегмента ST для зменшення ймовірності госпітальних та позагоспітальних ускладнень, досягнення цільових значень ліпідів, покращення тканинного міокардіального кровотоку та запобігання виникненню дилатації лівого шлуночка при тривалому спостереженні. Робота дозволяє покращити теоретичне розуміння фундаментальних механізмів, які забезпечують реалізацію ефектів статинів та езитимібу, зокрема, важливість протизапальної дії досліджених препаратів, корекція дисфункції ендотелію та поліпшення міокардіального кровотоку.

Практичне значення роботи. Рецензована робота дозволяє відповісти на низку питань, важливих для клінічної практики щодо надання допомоги пацієнтам з гострим інфарктом міокарда. Запропоновано новий підхід до раннього призначення гіполіпідемічної терапії ще до виконання невідкладного перкутанного втручання. Обґрунтовано доцільність призначення аторвастатину 40 мг у комбінації з езетимібом у випадку фонового підвищення рівня аланінамінотрансферази. Зроблено важливий акцент на роль оцінки міокардіального кровотоку як критерію ефективності високоінтенсивної гіполіпідемічної терапії, у тому числі для вирішення завдання профілактики післяінфарктного ремоделювання лівого шлуночка.

Практичне значущість дисертації підтверджується широким впровадженням її результатів у роботу багатьох спеціалізованих закладів охорони здоров'я України.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформованих у дисертації. Наукові положення, висновки та практичні рекомендації обґрунтовані достатнім обсягом клінічного матеріалу, використанням сучасного арсеналу лабораторних та

інструментальних методів дослідження, статистичної обробки одержаних результатів. Автором послідовно обстежено 135 пацієнтів з ГКС з елевацією сегмента ST, які відповідали критеріям включення у дослідження. Зокрема, було використано лабораторні методи оцінки ліпідного профілю і запального процесу, методи трансторакальної ехокардіографії, коронаровентрикулографії з оцінкою кровотоку за шкалами TIMI та MBG, а також оцінки ендотелій-залежної вазодилатації.

Структура дисертаційної роботи. Робота Степури Антона Олександровича «Клініко-патогенетичне обґрунтування ранньої інтенсивної гіполіпідемічної терапії у хворих на гострий інфаркт міокарда» побудована за традиційною структурою. Вона включає в себе анотацію українською та англійською мовами, вступ, огляд літератури, опис матеріалів і методів, п'ять розділів власних досліджень, аналіз і обговорення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, а також перелік використаних джерел. Дисертація та автореферат викладені українською мовою. Оцінка обсягу, структури, змісту досліджень та автореферату дозволяють зробити висновок про їх відповідність вимогам діючого Порядку присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. Робота ілюстрована 21 рисунком і 33 таблицями. Список використаної літератури містить 212 джерел, зокрема 28 – кирилицею, 184 – латиницею.

У вступі автором обґрунтовано актуальність дослідження, зв'язок з науковими програмами та темами, сформульовано мету, задачі, об'єкт і предмет дослідження, визначено аспекти наукової новизни та практичного значення одержаних результатів.

У розділі «Огляд літератури» висвітлено сучасний стан вивчення проблеми ГКС з елевацією сегмента ST. Ретельно проаналізовано результати раніше здійснених досліджень щодо профілактики розвитку ускладнень та місце гіполіпідемічної терапії. Висвітлено сучасні погляди на роль ранньої гіполіпідемічної терапії у хворих на ГКС з елевацією сегмента ST для

зменшення ймовірності виникнення серцево-судинних ускладнень. Описано вплив неспецифічного запального процесу на клінічний перебіг захворювання. Проаналізовано шляхи досягнення рекомендованих значень ліpopротеїдів низької густини та вплив нестатинового препарату езетимібу на зниження окремих фракцій холестерину. Наведено існуючі дані щодо безпечності високоінтенсивної гіполіпідемічної терапії.

У розділі «Матеріали та методи дослідження» міститься характеристика включених у дослідження 135 пацієнтів, описано принцип їх розподілу на групи, викладено дизайн дослідження. Наведено використані інструментальні і лабораторні методи дослідження, а також методи статистичного аналізу отриманих результатів.

У третьому розділі розглянуто серцево-судинні ускладнення в госпітальному і позагоспітальному періодах. Автор проаналізував роль гіполіпідемічної терапії різної інтенсивності для зменшення ризику виникнення гострої лівошлуночкової недостатності в госпітальному періоді. Показано зменшення частоти післяінфарктної стенокардії та загальної кількості великих ускладнень у госпітальному періоді в пацієнтів, які отримували високоінтенсивну гіполіпідемічну терапію (ГЛТ), а також зменшення частоти ускладнень при тривалості спостереження 90 днів.

У четвертому розділі автором показано вплив гіполіпідемічної терапії різної інтенсивності на маркери запалення. Виявлено більш виражене зменшення показників системного запалення на десяту добу спостереження у хворих, які приймали високоінтенсивну ГЛТ. Доведено частіше досягнення рекомендованих значень холестерину ліpopротеїдів низької густини у пацієнтів, які приймали високоінтенсивну ГЛТ.

П'ятий розділ присвячений змінам функції ендотелію на фоні застосування інтенсивної ГЛТ. Автором доведено, що знижена в першу добу хвороби функція ендотелію в подальшому покращується в різні терміни спостереження. Для покращення функції ендотелію важливо досягнуто цільових значень холестерину ліpopротеїдів низької густини.

У шостому розділі автор навів дані щодо ступеня відновлення коронарного кровотоку та показників ремоделювання лівого шлуночка при застосуванні різних режимів ГЛТ. Показано відсутність відмінностей між групами за частотою виявлення епікардіального кровотоку TIMI 0-I. У пацієнтів, які отримували високоінтенсивну ГЛТ, частіше спостерігали досягнення кровотоку TIMI III порівняно з пацієнтами, які отримували середньоінтенсивну ГЛТ, в яких частіше спостерігали TIMI II. Одне з логічних пояснень полягає у відмінностях рівня тканинного кровотоку за шкалою MBG у порівнюваних групах. При застосуванні високоінтенсивної ГЛТ частіше спостерігали MBG 3, а у пацієнтів з середньоінтенсивною ГЛТ - MBG 0. У підсумку, в пацієнтів з високоінтенсивною ГЛТ на 30 % рідше виникала дилатація лівого шлуночка.

У сьомому розділі наведено дані щодо безпечності прийому гіполіпідемічної терапії різної інтенсивності. Автором показано, що у пацієнтів з підвищеним вихідним рівнем АЛТ, які отримували аторвастатин у дозі 80 мг, дозу препарату частіше зменшували в 2 рази, а при застосуванні комбінації аторвастатину 40 мг та езетимібу 10 мг потреби у такому зменшенні не було. Отже, вказана комбінація може бути використана у пацієнтів з вихідним підвищенням рівня АЛТ.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів» здійснено порівняння отриманих у дослідженні результатів з результатами раніше здійснених досліджень за цією тематикою.

Висновки та практичні рекомендації ґрунтуються на особисто отриманих при виконанні роботи результатах, є виваженими, обґрунтованими, містять найважливіші цифрові дані, відповідають меті та завданням дослідження.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях. Результати дисертації висвітлені у 12 роботах, а саме 5 статтях у наукових фахових виданнях, 7 тезах, 3 з них - в іноземних виданнях. Зміст

автореферату повністю відповідає змісту розділів дисертації, відображає основні результати проведених досліджень та зроблені автором висновки.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.

При рецензуванні роботи Степури А.А. не виявлено принципових недоліків щодо її ідеології, методичного забезпечення та оформлення, які б впливали на загалом позитивну оцінку роботи. Робота містить поодинокі неточності стилістичного характеру. Варто особливо наголосити, що результати роботи базуються на оригінальному клінічному матеріалі, отриманому в одному з провідних наукових центрів України, вони оприлюднені на кількох міжнародних наукових форумах найвищого рівня. Сформульовані автором висновки і практичні рекомендації можна оцінювати як безумовно пріоритетні для кардіологічної науки і практичної охорони здоров'я.

Для наукової дискусії пропонуються такі питання до дисертанта:

1. У яких клінічних ситуаціях рання терапія аторвастатином у дозі 80 мг має переваги порівняно з комбінацією аторвастатину 40 мг і езетимібу 10 мг?
2. Чи впливає оцінка рівня тригліциридів, а також наявність супутнього цукрового діабету на рішення щодо вибору комбінації аторвастатину і езетимібу, а не монотерапії статинами?
3. Чи потрібна рутинна оцінка міокардіального кровотоку при проведенні перкутанних коронарних втручань у пацієнтів з ГКС?

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці. Результати дисертаційної роботи Степури Антона Олександровича слід використовувати у практиці роботі кардіологічних відділень, відділень кардіореанімації та катетеризаційних лабораторіях. Було б доцільно також впровадити їх у навчальний процес на кафедрах, де здійснюється післядипломне навчання лікарів-кардіологів. З огляду на особливе медичне та соціальне значення розробки нових підходів до

лікування гострого інфаркту міокарда, ці результати повинні бути враховані при вдосконаленні існуючих національних настанов і протоколів лікування.

Висновок щодо відповідності дисертації існуючим вимогам.

Дисертаційна робота Степури Антона Олександровича «Клініко-патогенетичне обґрунтування ранньої інтенсивної гіполіпідемічної терапії у хворих на гострий інфаркт міокарда», подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія, є актуальним дослідженням. Робота пропонує новий підхід до вирішення актуального наукового і практичного завдання щодо підвищення ефективності гіполіпідемічної терапії в пацієнтів з ГКС з елевацією сегмента ST.

За своєю актуальністю, методологічним рівнем, науковою і практичною новизною отриманих результатів, обґрунтованістю наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, оформленням дисертації та автореферату, достовірністю і повнотою викладу в друкованих працях, у тому числі на міжнародних форумах, дисертація Степури Антона Олександровича 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 функціональної діагностики

Національної медичної академії післядипломної

освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України

д. мед. н., професор



МОС України
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л.ШУПИКА
ПІДПІСКА

ДАСВІДЧА
ПІДПІСКА
ПІДПІСКА

2019 р.

О. Й. Жарінов

О. Й. Жарінов