

ВІДГУК
офіційного опонента
головного наукового співробітника
відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів
ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»
доктора медичних наук, професора Жарінової Вікторії Юріївни
на дисертаційну роботу
Шеремет Марини Юріївни «Нейрогуморальні предиктори
ефективності антигіпертензивної терапії у пацієнтів з
резистентною артеріальною гіпертензією», поданої на здобуття
наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю
14.01.11-кардіологія

Актуальність обраної теми

Проблема оптимізації лікування артеріальної гіпертензії (АГ) є вельми актуальною з огляду на поширеність захворювання та пов'язану з ним частоту серцево-судинних ускладнень, особливо за умови резистентності до терапії. В Україні переважна більшість хворих на АГ, які отримують лікування, не досягають цільового АТ, причиною чого є використання неефективних доз і комбінацій антигіпертензивних препаратів та недотримання режиму терапії. Проте біля 10% пацієнтів мають істинну резистентність до терапії, причини якої та заходи для її подолання є предметом наукових розробок останніх 10 років. Після отримання суперечливих результатів досліджень SYMPLICITY, абляція ниркових артерій не рекомендована для клінічного застосування пацієнтам з РАГ. Й хоча останні дані дослідження SPIRAL носять обнадійливий характер щодо ефективності вдосконаленої методики абляції ниркових артерій, більшість пацієнтів з підозрою на РАГ перш за все ж потребують модифікації способу життя та інтенсифікації медикаментозної терапії. Останні рекомендації

Європейського товариства з артеріальної гіпертензії та Європейського товариства кардіологів, спираючись на результати дослідження PATHWAY, надають перевагу спіронолактону для додавання до потрійної комбінації антигіпертензивних препаратів хворим на РАГ з метою інтенсифікації лікування та досягнення ефективного контролю АТ. Проте, зважаючи на багатофакторну природу АГ та можливі різні патофізіологічні механізми розвитку резистентності, доцільним виглядає оцінка активності нейрогуморальних систем регуляції АТ та вивчення їх можливої прогностичної ролі у відповіді на терапію антигіпертензивними препаратами різних класів.

Дисертаційна робота Шеремет М.Ю., метою якої було вивчення ефективності та розробка диференційованих підходів до призначення антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, бета-адреноблокатора та агоніста імідазолінових рецепторів, є актуальною з теоретичної і практичної точки зору.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами

Дисертаційна робота виконана Шеремет М.Ю. у відділі гіпертонічної хвороби ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України в межах науково-дослідницької роботи «Клініко-патогенетичні особливості перебігу зложісної та тяжкої резистентної артеріальної гіпертензії, розробка та удосконалення існуючих технологій лікування» (номер державної реєстрації 0116U000156) 2015-2018рр., у котрій співвиконавцем була здобувач.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації, їх достовірність

Дисертаційна робота виконана шляхом комплексної оцінки загальноклінічних, спеціальних лабораторних та інструментальних обстежень 152 пацієнтів з попереднім діагнозом РАГ. Достатній клінічний матеріал дослідження (66 пацієнтів з істиною РАГ та 76 пацієнтів з псевдорезистентною

РАГ, які використані в якості групи порівняння), застосовані загально клінічні, інструментальні (офісне та добове вимірювання АТ), біохімічні (К, Na, креатинін, сечова кислота, глюкоза, СРП, альбумінурія, метанефрини в добовій сечі), імуноферментні (ІЛ-6, ФНП- α , активний ренін, альдостерон) методи обстеження поряд із сучасним «круговим» дизайном дослідження ефективності 4-го компоненту терапії, а також застосування сучасної прикладної програми IBM SPSS Statistic 22.0 для аналізу даних, дозволяють говорити про обґрунтованість сформульованих наукових положень, висновків та рекомендацій даної дисертаційної роботи.

Наукова новизна отриманих результатів дослідження

За результатами порівняльного аналізу антигіпертензивної ефективності препаратів різних класів при додаванні до стандартної потрійної комбінації вперше продемонстровано ідентичність дії спіронолактону та еplerенону в досягненні цільового АТ у пацієнтів з РАГ, а також їх перевагу в досягненні цільового АТ над небівололом і моксонідином. Авторами вперше встановлено предиктори ефективності кожного із застосованих антигіпертензивних препаратів у хворих на істину РАГ. На основі отриманих даних уточнено особливості нейрогуморальної регуляції АТ у пацієнтів з РАГ та вперше продемонстровано зв'язок між активністю РААС та запалення низької градації.

Практичне значення результатів дослідження

Запропоновано спосіб диференційної діагностики істинної резистентної та псевдорезистентної АГ, який полягає в переході з вільних на фіксовану потрійну комбінацію антигіпертензивних препаратів в максимально переносимих дозах. Розроблені диференційовані критерії вибору 4-го компоненту антигіпертензивної терапії в залежності від концентрації альдостерону в крові, значення АРС, екскреції альбуміну з сечею, середньодобової ЧСС та віку пацієнтів з РАГ.

Зміст дисертаційної роботи та її завершеність

Дисертаційна робота побудована згідно класичного принципу, викладена українською мовою на 172 сторінках друкованого тексту. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, описання матеріалів та методів дослідження, трьох розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих даних. Okремо сформульовані висновки, практичні рекомендації та представлено список джерел літератури (165 найменувань, з яких 11 – кирилицею, 154 – латиницею). Робота ілюстрована 20 рисунками, містить 30 таблиць.

У вступі актуалізовано проблему резистентності до антигіпертензивної терапії та методів її подолання, сформульовано мету та завдання дослідження, представлено наукову новизну та практичну значимість одержаних результатів. Вказано особистий внесок здобувача, перелік наукових конференцій, де були представлені результати дисертаційної роботи, кількість публікацій.

У розділі огляд літератури детально висвітлено позицію світової науки щодо поширеності резистентної АГ, значення вивчення даної патології та можливі шляхи подолання резистентності. Особливу увагу приділено можливим предикторам формування резистентності та недостатньої відповіді пацієнта на антигіпертензивне лікування. Означені проблемні питання діагностики РАГ, в тому числі виключення причин псевдорезистентності, зокрема використання нераціональних режимів дозування та комбінацій препаратів та прихильності до лікування.

В розділі «Матеріал та методи дослідження» надано клінічну характеристику пацієнтів, включених в дослідження; висвітлено застосовані методи клінічних, інструментальних та лабораторних обстежень, а також представлено дизайн медикаментозного втручання, як на етапі діагностики істинної РАГ, так і в процесі порівняльного аналізу ефективності 4-го

компоненту багатокомпонентної терапії істинної РАГ. Конкретно описані використані методи статистичної обробки отриманих результатів обстежень.

Третій розділ «Клінічна характеристика та особливості циркадного ритму артеріального тиску у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію» складається з трьох підрозділів, в яких представлено результати порівняльного аналізу клінічних, анамнестичних та анропометричних характеристик пацієнтів з істинною та псевдо резистентною РАГ (підрозділ 3.1, 3.2). Наведено результати модифікації терапії хворих з попереднім діагнозом РАГ, що полягала в переводі з вільних на фіксовану трикомпонентну антигіпертензивну терапію, та призвела до нормалізації АТ майже у половини пацієнтів. В результаті цього тримісячного лікування пацієнтів для подальшого аналізу було поділено на групи істинної та псевдорезистентної РАГ (підрозділ 3.3).

Четвертий розділ «Активність нейрогуморальної регуляції артеріального тиску та характеристики системного запалення у пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією» містить два підрозділи в яких по окремо висвітлено стан РААС та САС (підрозділ 4.1) і активність системного запалення (підрозділ 4.2) у хворих на істинну РАГ в порівнянні з пацієнтами з псевдорезистентною РАГ, та було проаналізовано їх можливий зв'язок з формуванням резистентності до антигіпертензивної терапії.

В п'ятому розділі «Антигіпертензивна ефективність 4-го компоненту терапії у пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією», який складається з 5 підрозділів, проаналізовано вплив антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів спіронолактону і еplerenону, бета-адреноблокатору небівололу та агоніста імідазолінових рецепторів моксонідина на рівень офісного та амбулаторного АТ при їх додаванні до стандартизованої потрійної комбінації у складі блокатор РААС/тіазидний діуретик/блокатор кальцієвих каналів. На основі отриманих даних проведено порівняння ефективності та визначені її предиктори для вищезазначених

антигіпертензивних препаратів, що використовувались в якості 4-го компоненту терапії.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» у стислій формі містить основні положення всіх розділів дисертаційної роботи та їх зіставлення з наявними на сьогодні результатами досліджень у пацієнтів з РАГ.

На підставі ґрунтовного аналізу отриманих результатів дисертаційного дослідження були сформульовані чіткі та конкретні висновки та розроблені практичні рекомендації, що загалом засвідчує вагоме науково-практичне значення виконаної роботи.

Дисертація та автореферат виконані згідно вимог «Порядку присудження наукових ступенів» постанови кабінету міністрів України та відповідає спеціальності «14.01.11-кардіологія». Автореферат відповідає основним положенням дисертаційної роботи.

Повнота викладення основних положень дисертаційної роботи в опублікованих наукових працях

Результати дисертаційної роботи, наукові положення, висновки, практичні рекомендації, представлені до захисту біли викладені в періодичних наукових виданнях. Опубліковано 10 наукових праць: 5 статей у відповідних спеціалізованих виданнях, з яких 4 – опубліковані у фахових наукових виданнях України, 1 – у міжнародному науковому виданні; 3 тез у матеріалах конгресів України та 2 – у матеріалах Європейських конгресів. Отримано 2 деклараційні патенти України на корисну модель.

Недоліки щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи, автореферату

За результатами рецензування дисертаційної роботи та автореферату не виявлено суттєвих структурних та змістовних недоліків, які б вплинули на практичну та наукову цінність роботи.

Питання, які виникли до дисертанта:

1. Які критерії Ви використовували для визначення порогового рівня показників нейрогуморальної активності при розподілі пацієнтів на групи?
2. На яких етапах обстеження визначалась прихильність до терапії і як низька прихильність зіставна з діагнозом РАГ, при визначені якого необхідним критерієм є відсутність відповіді на повнодозове лікування З препаратами?
3. В результаті роботи визначені критерії диференційного підходу до діагностики РАГ та вибору 4 компоненту для лікування хворих на РАГ. Сформулюйте отримані Вами результати у вигляді послідовного алгоритму практичних дій з урахуванням необхідних обстежень на кожному етапі.

Висновок

Дисертація Шеремет Марини Юріївни «Нейрогуморальні предиктори ефективності антигіпертензивної терапії пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією», виконана на базі відділення гіпертонічної хвороби ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України та подана до захисту у спеціалізовану вчену раду Д 26.616.01 на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю «14.01.11-кардіологія» є завершеною науковою працею, в якій представлено сучасний, актуальній підхід до диференційної діагностики пацієнтів з ймовірною резистентною АГ, вибору медикаментозної терапії у хворих на істинну резистентну АГ та виявлення маркерів, які відіграють роль у призначенні 4-го компоненту медикаментозної терапії.

Отже, за свою актуальністю, практичною та науковою новизною, обґрунтованість висновків та практичних рекомендацій, представлена

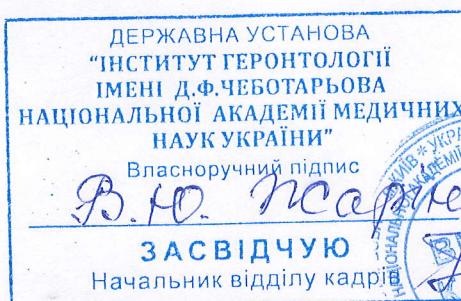
дисертаційна робота Шеремет Марини Юріївни «Нейрогуморальні предиктори ефективності антигіпертензивної терапії пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією» відповідає вимогам «Порядок присудження наукових ступенів» затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року №567, а дисертант Шеремет М.Ю. заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю «14.01.11-кардіологія».

Офіційний опонент:

головний науковий співробітник відділу
клінічної фізіології та патології внутрішніх органів
ДУ «Інститут геронтології імені
Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»
д. м. н., професор



Жарінова В.Ю.



В.М. Триходко