

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Скибчика Василя Антоновича на дисертаційну роботу Стенури 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

Серцево-судинні захворювання – одна з найважливіших медико-соціальних проблем України, що посідає перше місце в структурі поширеності захворюваності та разом із судинно-мозковими захворюваннями зумовлює дві третини усіх летальних випадків та третину причин інвалідності. За прогнозом до 2030 року близько 25 млн. осіб можуть щорічно померати від інсульту та хвороб серця, зокрема 43-45% з цих осіб помератимуть від ішемічної хвороби серця.

В останніх європейських рекомендаціях з лікування хворих з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST (ГКСзST) застосування статинів рекомендоване в ранні терміни після госпіталізації з метою зниження концентрації холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ) менше 1,8 ммоль/л та вважається обов'язковим підходом до лікування. Тактика застосування статинів при ГКСзST, що відноситься до рекомендацій I класу (при рівні доказовості B), багато в чому визначена результатами дослідження PROVE IT-TIMI 22. Дана робота показала, що

лікування аторвастатином у дозі 80 мг в порівнянні з правастатином 40 мг при ГКС не тільки призводило до більш значного зниження рівня проатерогенних ліпопротеїдів, але й забезпечило зменшення ризику досягнення первинних кінцевих точок (смерть, інфаркт міокарда -ІМ, інсульт, нестабільна стенокардія, потреба в реваскуляризації). Окрім більш швидкого зниження рівню прозапального С-реактивного протеїну, відновлення функції ендотелію, раннє призначення статинів сприяло підвищенню готовності хворого продовжувати їх прийом в подальшому.

Підставою для рекомендацій послужили також результати ряду досліджень і метааналізів. Можливості ранньої інтенсивної терапії статинами у пацієнтів з ГКСзСТ вивчалися в великомасштабному дослідженні MIRACL, в якому пацієнти протягом 24-96 год після надходження в клініку випадково розподілялися в групи застосування аторвастатину в дозі 80 мг/добу (без титрування) або плацебо. Частота розвитку первинної комбінованої кінцевої точки (раптова коронарна смерть, нефатальний ІМ, зупинка серця з реанімацією, документована повторна симптоматична ішемія з необхідністю повторної госпіталізації) в групі плацебо становила 17,4%, в групі лікування - 14,8%, встановлено зниження ризику на 16% ($p=0,048$). Важливо відзначити, що прогресування стенокардії достовірно залежало від лікування аторвастатином. Зниження ризику досягнення кінцевих точок на тлі лікування аторвастатином у дослідженні MIRACL не залежало від вихідного рівня ЛПНГ чи інших показників ліпідного спектра, що є непрямим свідченням значущості плейотропних ефектів.

Таким чином, дисертаційна робота Степури А.О. є надзвичайно своєчасною і важливою для практичної медицини. Вона присвячена дослідженню впливу фармакологічних методів лікування на структурно-функціональний стан міокарда, показники ліпідного спектру крові та характеристики функції ендотелію.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана в рамках 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) в ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска». Автор є співвиконавцем цієї науково-дослідницької роботи.

Новизна дослідження та одержаних результатів.

Науковою новизною дослідження слід визнати запропонований напрямок, що обґрунтовує ефективність та безпечність застосування гіполіпідемічної терапії різної інтенсивності в лікуванні хворих на ГКСзСТ.

Вперше було запропоновано призначення високоінтенсивної терапії аторвастатином 40 мг з езетимібом 10 мг на ранніх етапах лікування (до проведення інтервенційного втручання) хворим з ГКСзСТ.

Вперше у хворих з ГКСзСТ отримані дані щодо покращення характеристик міокардіального кровотоку після механічної реваскуляризації міокарда та зменшення процесі післяінфарктного ремоделювання ЛШ (за результатами тривалого спостереження) на тлі високоінтенсивної гіполіпідемічної терапії.

Доведено, що призначення високоінтенсивної гіполіпідемічної терапії (ГЛП) або додавання до середньоінтенсивної езетимібу впливає на покращення відповіді судини на ендотелій-залежну пробу з вазодилатацією.

Практичне значення одержаних результатів.

У дослідженні обґрунтована концепція застосування ранньої високоінтенсивної ГЛТ, або середньоінтенсивної з додаванням езетимібу для покращення клінічного перебігу госпітального та раннього

постгоспітального періодів. Також науково обґрунтована практична доцільність раннього (до проведення механічної реваскуляризації міокарда) призначення високоінтенсивної гіполіпідемічної терапії аторвастатину 80 мг, або аторвастатину 40 мг з езетимібом 10 мг у хворих з печінковою дисфункцією.

Отже, робота Степура А.О. згідно аналізу наукової новизни і практичного значення може бути визнана як така, що є актуальною і може бути використаною в наукових доробках і роботі медичних закладів.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Робота побудована на достатній кількості спостережень та обстежень - 135 хворих на ГКСзСТ, які поступали у відділення реанімації та інтенсивної терапії ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМНУ. Здобувачем було використано сучасні методи діагностики коронарного русла за шкалою TIMI та MBG та оцінені параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки на тлі проведення сучасного лікування. Багатогранний підхід та різноманітність досліджень дають можливість вивчення ефективності і безпеки проведення гіполіпідемічної терапії в рані строки лікування ГКСзСТ. Отже методичний рівень є сучасним та високим, кількість пацієнтів в обстеженні – адекватною меті та завданням дослідження. Здобувачем використані відповідні до поставлених задач методи статистичної обробки матеріалу із застосуванням сучасних комп'ютерних програм, що дозволило сформулювати основні положення дисертаційного дослідження, зробити висновки і практичні рекомендації, які є обґрунтованими і достовірними.

Оцінка змісту дисертації та її завершеності.

Дисертаційна робота та автореферат за обсягом та структурою повністю відповідають вимогам Порядку присудження наукових ступенів і

присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 та відповідають спеціальності «14.01.11- кардіологія». За обсягом повний текст дисертаційної роботи 176 сторінок. Робота побудована за класичною схемою – вступ, огляд, глави клінічної характеристики обстежених хворих та методів дослідження, результатів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації та список 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.

Робота розпочинається зі *вступу*, де автор присвячує актуальність вибраної теми, доведений зв'язок з науковими програмами, планами, темами, мета та завдання проведеного дослідження, об'єкт та предмет, методи дослідження, представлені наукова новизна та практична значимість, де оприлюднені власні результати, кількість публікацій.

В *розділі огляд літератури* дисертант на достатній кількості проаналізованих робіт висвітлює проблему гіполіпідемічної терапії при ГКСзST: терміни призначення, важливість тривалого прийому, плейотропні ефекти. Також розкриває вплив холестеринзнижуючої терапії на функцію ендотелію у хворих на гострий коронарний синдром (ГКС) та оцінює рівень тканинного кровотоку та розвиток постінфарктної дилатації. Окрім того, дає характеристику клінічному перебігу хвороби в пацієнтів з ГКС.

В *розділі матеріали та методи* представлена клінічна характеристика обстеження та результати тривалого спостереження за 135 хворими. Надані клінічні характеристики використаних методів згідно до протоколу дослідження. Повноцінно, з описом виконаних методики і посилань на літературу, представлені методики оцінки функції лівого шлуночку, оцінки

коронарного та міокардіального кровотоку, проби з потік-залежною вазодилатацією.

В *3 розділі* показано вплив високо інтенсивної гіполіпідемічної терапії на клінічний перебіг захворювання в госпітальному та ранньому поза госпітальному періодах. Зокрема, ризик розвитку рецидивів ангінозних болів за 1-у добу в групі з середньоінтенсивною ГЛТ був у 8,5 разів вищим (95 % ДІ 1,02-70,2) а при оцінці ризику розвитку подій у позагоспітальному періоді було виявлено, що в пацієнтів, які вживали високоінтенсивну терапію, рідше виникали повторний ІМ + смерть (HR 6,8 (95 % ДІ 1,1-59,1))

В *4 розділі* висвітленні динаміка зниження ліпідного спектру, маркерів запалення, функції печінки та нирок на тлі лікування гіполіпідемічною терапією різної інтенсивності. На фоні прийому аторвастатина 80 мг, або аторвастатина 40 мг та езетимібу 10 мг спостерігалось достовірно нижчі показники як загального холестерину, так і ХС ЛПНГ на 10 та 90 добу спостереження. Комбінація 40 мг аторвастатину та 10 мг езетимібу показала високий рівень отримання цільового значення ліпідів, а в деяких категоріях пацієнтів навіть перевершила монотерапію аторвастатином у дозі 80 мг за впливом на зниження ліпідного спектра при мінімальній дії на рівень ХС ЛПВЩ.

5 розділ висвітлив характер змін ендотелію на тлі застосування інтенсивної гіполіпідемічної терапії. Було доведено, що у всіх досліджуваних групах при поступленні середній рівень відсотку приросту артерії після проби з потік-залежною вазодилатацією був знижений та на фоні лікування відбувалось поступове покращення цього показника однаково у всіх досліджуваних групах на 10 добу та 90 добу лікування.

При вивченні коронарного кровотоку в *6 розділі* наведені результати коронарного кровотоку за шкалою (Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) risk score) та міокардіального кровотоку за шкалою MBG (Myocardial blush grade). Доведено, що прийом аторвастатина 80 мг, або аторвастатина 40 мг та езетимібу 10 мг покращує тканинний кровоток за даними MBG та

позитивно впливає на зменшення розвитку пізньої дилатації лівого шлуночку на 90 добу спостереження.

В 7 розділі було вивчено безпеку призначення гіполіпідемічної терапії і доведено добру її переносимість з боку нирок і печінки. Також встановлено, що комбінація аторвастатину 40 мг і езетимібу 10 мг може бути використана у пацієнтів з дуже високим серцево-судинним ризиком та печінковою дисфункцією.

Розділ аналіз та узагальнення результатів проведений підсумовуючий аналіз результатів в співставленні з літературними даними.

Висновки і практичні рекомендації побудовані на отриманих дисертантом даних, є обґрунтованими, науково виваженими, що дозволяє дійти до положення автентичності мети і задач дослідження та отриманих висновків. Отже, дисертація є завершеною самостійною роботою, зміст автореферату повністю відображає основні положення дисертаційної роботи.

Повнота викладення результатів дисертаційної роботи в опублікованих працях та авторефераті.

В межах дисертаційного дослідження 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 автореферату повністю відповідає змісту розділів дисертації, повноцінно відображає основні результати проведених досліджень.

Дискусійні положення та зауваження до змісту дисертації та автореферату.

При рецензуванні дисертації та автореферату мною не виявлено суттєвих недоліків, які би применшували загальну високу оцінку роботи. В основному зауваження мають рекомендаційний характер: вони викладені при аналізі розділів дисертації та не зменшують наукової і практичної значимості роботи.

У порядку дискусії хотілося б почути відповіді пошукувача на деякі запитання:

1. У вашій роботі у дослідженні обстежено 86% чоловіків і лише 14% жінок а також включено низьку кількість пацієнтів з цукровим діабетом (близько 8-9%) і переважно без ожиріння ($IMT < 30 \text{ кг/м}^2$), що не зовсім відповідає повсякденній практиці. Чому такий підбір хворих у дослідженні?
2. Згідно рандомізованих подвійних сліпих досліджень, м'язові симптоми від прийому статинів зустрічаються у 0,1-4,2 % пацієнтів, а у спостерігаючих дослідженнях - 7-29%, що на теперішній час, можливо, є більш актуальною проблемою, у порівнянні із зростанням печінкових трансаміназ. Ви виявляли у своїй роботі болі в м'язах (міалгія): в I групі в 2 (7,6 %) осіб, II – 3 (12,4 %), III – 4 (9,3 %), IV – 5 (12 %). Яка була у подальшому тактика введення цих пацієнтів?
3. Чи у дисертаційній роботі ви враховували фактори ризику статин-асоційованих м'язових симптомів: вік > 80 років, жіночу стать, низький ІМТ, надмірну фізичну активність, зловживання алкоголем, гіпотиреоїдизм тощо?
4. Якій схемі гіполіпідемічної терапії ви би віддали перевагу в своїй клінічній практиці?

Висновок.

Дисертаційна робота Степури Антона Олександровича «Клініко-патогенетичне обґрунтування ранньої інтенсивної гіполіпідемічної терапії у хворих на гострий інфаркт міокарда» виконана в ДУ«ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д.Стражеско» НАМНУ і подана до захисту в спеціалізовану раду Д26.616.01 у ДУ«ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д.Стражеско» НАМНУ за спеціальності 14.01.11 – кардіологія, є завершеною науковою роботою, що вирішує актуальне завдання сучасної медицини – підвищення ефективності терапії хворих на гострий коронарний

синдромом з елевацією сегмента ST шляхом раннього призначення до проведення ревазуляризації міокарда високо інтенсивної гіполіпідемічної терапії аторвастатином 80 мг або комбінації аторвастатина 40 мг і езетимібу 10 мг.

Таким чином, за методичним рівнем досліджень, теоретичною та практичною цінністю, науковою новизною результатів, об'єктивністю та обґрунтованістю висновків та практичних рекомендацій, повнотою викладу отриманих даних в опублікованих роботах, дисертаційна робота 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, за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

**Професор кафедри сімейної медицини
факультету післядипломної освіти
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
д. мед. наук, професор**



Скибчик В.А.

Підпис д. мед. н., проф. Скибчика В. А. засвідчую:

**Вчений секретар Львівського національного
медичного університету імені Данила Галицького**



Ягело С. П.