

## **ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

**доктора медичних наук, професора Жарінова Олега Йосиповича на дисертаційну роботу Романюка Павла Богдановича «Ефективність та безпечність «жорсткого» та «м'якого» контролю частоти серцевих скорочень при постійній формі фібриляції передсердь неклапанної етіології», подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 - кардіологія**

Фібриляція передсердь (ФП) – одна із найбільш поширених аритмій серця, яка є потужним фактором ризику серцево-судинних захворювань та смерті від усіх причин. Поширеність ФП у загальній популяції протягом останнього десятиліття збільшилася удвічі і за даними епідеміологічних досліджень становить 2%. Очікується, що в країнах Європейського союзу до 2030 року буде 14-17 млн пацієнтів із ФП.

Майже половину із усіх хворих на ФП становлять пацієнти з її постійною формою (ПФФП); своєю чергою, в половині з них зберігається тахісистолія. Очевидно, адекватний контроль частоти серцевих скорочень (ЧСС) сприяє зменшенню симптомів аритмії і корекції проявів серцевої недостатності. Загалом, контроль ЧСС є одним з ключових завдань ведення пацієнтів з ПФФП. Але цільові показники ЧСС у спокої і при фізичних навантаженнях у хворих на ПФФП чітко не встановлені. У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів 2016 року зазначена лише початкова мета лікування ПФФП – досягнення ЧСС у спокої менше 110 за хвилину («м'який» контроль), незалежно від вихідного показника фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ). Це положення було сформульовано на основі результатів клінічного дослідження RACE II, у якому ЧСС у спокої оцінювали лише шляхом реєстрації ЕКГ, а добове моніторування ЕКГ і навантажувальну пробу здійснювали лише у випадку реалізації стратегії «жорсткого» контролю. Варто зазначити, що Холтерівське моніторування ЕКГ і показники

толерантності до фізичного навантаження (у тому числі тесту з 6-хвилинною ходьбою) тісно пов'язані з оцінкою якості життя (ЯЖ) у пацієнтів із ПФФП.

Рівень ЧСС у спокої і під час фізичного навантаження у пацієнтів з ПФФП безпосередньо визначається потребою організму в кисні. Зазвичай нижча ЧСС у спокої асоціюється з кращою відповіддю на фізичне навантаження. Утім, вплив лікування на рівень ЧСС під час навантаження до кінця не з'ясовано. Раніше не досліджували зв'язок між рівнями ЧСС у спокої і на фоні навантаження. Недостатньо вивчено також вплив бета-блокаторів на показники толерантності до навантаження у пацієнтів із ПФФП. Зазначені аспекти визначають актуальність рецензованої роботи.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційну роботу виконано в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМІ України в рамках комплексної науково-дослідної роботи відділу аритмій серця: «Дослідити перебіг фібриляції та тріпотіння передсердь в залежності від стану ренін-ангіотензинової системи та інтенсивності системного запалення» (№ держреєстрації 0114U000025).

**Наукова новизна дослідження.** Результати дисертаційної роботи важливі для визначення шляхів оптимізації тактики лікування пацієнтів із ПФФП неклапанного генезу на підставі вивчення переваг та недоліків стратегій «жорсткого» та «м'якого» контролю ЧСС.

У роботі визначено предиктори можливості досягнення «жорсткого» контролю ЧСС за час госпіталізації у стаціонарі, що доцільно використовувати у клінічній практиці лікування хворих із ПФФП і супутньою серцевою недостатністю, зокрема для коректного вибору препарату для контролю ЧСС у хворих із ФВ ЛШ менше 45% та титрування дози ББ при ФВ ЛШ більше 45%, а також при амбулаторному спостереженні.

Отримано нові наукові дані щодо використання Міннесотської анкети якості життя хворих на серцеву недостатність для оцінки ЯЖ у пацієнтів із ПФФП неклапанної етіології.

Апробовано новий показник індексу подвійного добутку - співвідношення показників подвійного добутку у спокої і на висоті

субмаксимального навантаження. Встановлено, що цей показник є більш чутливим ніж резерв подвійного добутку і має прямий кореляційний зв'язок із ЧСС.

Доведено інформативність показників тканинної доплерографії, а також оцінки розмірів і скоротливості правих камер серця при ГІФФП.

Визначено критичне значення середньодобової ЧСС більше 91 за хвилину, яке асоціюється з негативною динамікою симптомів, толерантності до навантаження, систолічної функції серця і показників ЯЖ при 6-місячному спостереженні.

Встановлено, що супутні хронічні обструктивні захворювання легень і функціональний клас серцевої недостатності за NYHA є незалежними предикторами смерті від усіх причин у пацієнтів із ГІФФП неклапанного генезу.

**Практичне значення роботи.** Запропоновано алгоритм обстеження пацієнтів із ПФФП неклапанної етіології, що може використовуватись для оцінювання ЧСС та вивчення впливу контролю ЧСС на ЯЖ, симптоми, толерантність до навантаження, структурно-функціональний стан міокарда, а отже, адекватності обраного лікування. Цей підхід можна використовувати для корекції дози або визначення доцільності у заміні препарату, застосованого для контролю ЧСС.

Встановлено, що імовірність досягнення «жорсткого» контролю ЧСС на момент виписки у хворих із ПФФП неклапанного походження та супутньою серцевою недостатністю з ФВ менше 45% є меншою при використанні карведилолу порівняно з бісопрололом. У підсумку, при цьому збільшується частота використання дигоксину як допоміжного засобу контролю ЧСС. У пацієнтів із ПФФП неклапанної етіології та супутньою серцевою недостатністю із ФВ ЛШ більше 45% «жорсткий» контроль ЧСС на момент виписки досягається при використанні середніх і вищих за середні доз бета-блокаторів. Цікаво, що при стандартизації за іншими факторами в цьому випадку використання бісопрололу не має значущої переваги порівняно з терапією карведилолом, але наявний дозозалежний ефект.

Встановлено, що застосування бета-блокаторів чинило сприятливий вплив на ЯЖ при 6-місячному спостереженні за рахунок покращення фізичного фактору здоров'я. Також було відзначено покращення толерантності до фізичного навантаження. З іншого боку, спостерігалось погіршення окремих показників діастолічної функції лівого шлуночка, функції клапанів та збільшення розмірів камер серця через перевантаження їх тиском.

Доведено, що «жорсткий» контроль ЧСС мав перевагу перед «м'яким» щодо покращення функціонального стану пацієнтів, а також поліпшення структурно-функціонального стану міокарда, розмірів та скоротливості правих відділів серця.

Практична значущість дисертації підтверджується впровадженням її результатів у роботу закладів охорони здоров'я України, а також навчальний процес кафедри вищого медичного навчального закладу.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Наукові положення, висновки та практичні рекомендації у рецензованій роботі належним чином обґрунтовані. Дослідження складається із ретроспективної та проспективної частин, кожна з яких поділена на окремі компоненти. На першому етапі автором обстежено 223 пацієнтів із ПФФП неклапанного генезу. Далі сформовано групу із 30 хворих, за якими проведено спостереження тривалістю півроку, що передбачало три візити: ініціальний, перший – через 2 і другий – через 6 місяців.

Під час кожного візиту здійснювали реєстрацію ЕКГ, добове моніторування ЕКГ, на першому і другому візитах - оцінку симптомів, показників ЯЖ, тредміл-тест і пробу з 6-хвилинною ходьбою, ехокардіографічне дослідження. Для оцінки ЯЖ застосовували шкали SF-36 та Міннесотську анкету якості життя хворих із серцевою недостатністю. Симптоми оцінювали за шкалами EHRA і SAF. Для оцінки толерантності до фізичного навантаження пацієнтам виконували тредміл-тест згідно уніфікованих протоколів Bruce та модифікованого Bruce до досягнення

субмаксимальної ЧСС, розрахованої згідно статі, віку та маси тіла обстежуваного. При ехокардіографічному дослідженні особливу увагу приділяли вивченню показників діастолічної функції, зокрема, з використанням режиму тканинного Допплера.

Слід відзначити досконале володіння автором сучасними методами статистичного аналізу отриманих даних на основі побудованих електронних баз із залученням програм MedCalc v. 15.8.0 (MedCalc Software, bvba, 1993-2015, Бельгія) та StatSoft Statistica 12.5.192.7 (Dell Software Company, 2014, США).

**Оцінка змісту дисертації та її завершеності.** Рецензована дисертаційна робота має традиційну структуру і складається з анотацій, вступу, огляду літератури, розділу «Клінічна характеристика обстежених осіб та основні методи дослідження», п'яти розділів оригінальних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків. Дисертація викладена на 224 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 33 таблицями і 11 рисунками. Перелік використаних джерел містить 421 найменувань, з них 15 кирилицею та 406 латиницею. Дисертація й автореферат викладені українською мовою.

Аналіз змісту, структури та обсягу дисертації й автореферату, обґрунтованості сформульованих висновків і практичних рекомендацій дозволяє вважати, що дисертаційна робота й автореферат Романюка П.Б. повністю відповідають вимогам діючого Порядку присудження наукового ступеня кандидата наук та спеціальності 14.01.11 - кардіологія.

Основні частини дисертаційної роботи охарактеризовано в анотації українською та англійською мовами. В анотації стисло викладено основні підсумки дослідження, аспекти наукової новизни і практичного значення. Список публікацій здобувана за темою дисертації містить 11 найменувань, у тому числі 5 статей у журналах з переліку наукових фахових видань України і міжнародних наукометричних баз, та 6 тез доповідей на наукових форумах.

У вступі обґрунтовано вибір теми дисертаційної роботи, викладено зв'язок дослідження з науковими програмами і темами, сформульовано мету і завдання дослідження, визначено його об'єкт, предмет і методи реалізації поставлених мети і завдань, аспекти наукової новизни і практичного значення отриманих результатів, особистого внеску здобувана, наведено дані щодо оприлюднення результатів дослідження на наукових форумах та їх практичного впровадження у роботу закладів охорони здоров'я і вищої освіти України.

Перший розділ дисертаційної роботи відображає напрямки досліджень щодо проблематики науково-дослідної роботи. Достатню увагу приділено нез'ясованим питанням, насамперед, щодо визначення оптимального рівня ЧСС у пацієнтів із ПФФП неклапанної етіології. Цей розділ відображає ерудованість автора щодо теоретичних і практичних аспектів дослідження.

У другому розділі дисертаційної роботи автор детально описує методологію дослідження. Цей розділ містить характеристику обстежених груп пацієнтів та вичерпну інформацію щодо використаних клініко-інструментальних методів дослідження, статистичних методів аналізу отриманих даних. Особливу увагу приділено ROC-аналізу, який було застосовано для оцінки адекватності моделей логістичної регресії.

У третьому розділі деталізовано характеристику пацієнтів із ППФП залежно від показника ФВ ЛШ. Показано, що підгрупи пацієнтів, у яких для контролю ЧСС використовували карведилол і бісопролол, значуще не відрізнялися за ехокардіографічними показниками та більшістю демографічних та клінічних параметрів, окрім ЧСС у підгрупі пацієнтів із серцевою недостатністю і ФВ ЛШ менше 45%. Автор доводить, що шанси на досягнення «жорсткого» контролю ЧСС у пацієнтів з ФВ ЛШ менше 45% є більшими за умови використання бісопрололу, а при серцевій недостатності з ФВ ЛШ більше 45% наявний дозозалежний ефект без переваги котрогось із застосованих препаратів щодо контролю ЧСС.

У четвертому розділі описано клінічні характеристики та показники структурно-функціонального стану міокарда на момент контакту із 146

пацієнтами або їх родичами. Одразу варто зазначити, що на момент контакту 16 пацієнтів померли - це свідчить про тяжкість обстеженої когорти пацієнтів із ПФФП. У померлих пацієнтів було виявлено більш виражені прояви ремоделювання серця та більшу частоту даних про хронічне обструктивне захворювання легень. Далі було визначено предиктори смерті від усіх причин – гірший показник функціонального класу серцевої недостатності за NYHA і наявність хронічного обструктивного захворювання легень..

У п'ятому розділі наведено результати вивчення показників асоційованої зі станом здоров'я ЯЖ, вираженості симптомів та ефективності контролю ЧСС за даними ЕКГ і добового моніторування ЕКГ. Автором показано доцільність використання Міннесотського опитувальника для оцінки ЯЖ у хворих із ПФФЕ1. Доведено також переваги використання добового моніторингу ЕКГ порівняно зі звичайною реєстрацією ЕКГ для оцінки контролю ЧСС. Здійснено спробу виявити предиктори погіршення досліджуваних показників у динаміці. У підсумку встановлено зв'язок середньодобової ЧСС з вираженістю симптомів за EHRA і SAF. Здобувачем визначено критичне значення середньодобової ЧСС більше 91 за хвилину як предиктор негативної динаміки симптомів. Обидві стратегії контролю ЧСС виявилися подібними за ефективністю і безпечністю щодо впливу на ЯЖ і симптоми.

У шостому розділі викладено дані про динаміку функціонального стану пацієнтів та вплив на нього контролю ЧСС. Для цього проаналізовано результати тредміл-тесту та проби з 6-хвилинною ходьбою. Здобувачем доведено сприятливі ефекти контролю ЧСС на фоні піврічного прийому стабільних доз ББ на толерантність до фізичного навантаження. Дисертантом виявлено зв'язок її нового показника (індексу подвійного добутку) з середньодобовою ЧСС за даними добового моніторування ЕКГ. Показано також, що середньодобова ЧСС більше 91 за хвилину дозволяє передбачити негативну динаміку толерантності до фізичного навантаження при 6-місячному спостереженні. Дисертантом проаналізовано динаміку функціонального стану пацієнтів при використанні кожної зі стратегій

контролю ЧСС. Переконливо доведено, що «жорсткий» контроль ЧСС має перевагу порівняно з «м'яким» щодо впливу на толерантність до навантаження. Уперше обґрунтовано важливість проведення навантажувальної проби у випадку застосування стратегії «м'якого» контролю.

У сьомому розділі наведено оцінку показників структурно-функціонального стану міокарда та впливу на них контролю ЧСС при 6-місячному спостереженні. Дисертантом описано збільшення проявів ремоделювання міокарда та прогресування діастолічної дисфункції лівого шлуночка, незважаючи на адекватний контроль ЧСС. Кореляційний аналіз виявив зв'язок середньодобової ЧСС із швидкістю руху кільця мітрального клапану в систолу та ступеня регургітації на мітральному клапані. Це було зроблено із метою виявити предиктори негативної динаміки структурно-функціонального стану міокарда та внутрішньосерцевої гемодинаміки. За результатами аналізу виділено критичне значення середньодобової ЧСС більше 91 за хвилину, при якому прогнозується погіршення вказаних ехокардіографічних показників. Дисертантом переконливо доведено переваги «жорсткого» контролю порівняно з «м'яким» та обґрунтовано необхідність проведення ретельного динамічного ехокардіографічного контролю в даній категорії пацієнтів.

У восьмому розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» наведено клінічну інтерпретацію основних результатів щодо контролю ЧСС, зіставлення отриманих результатів з даними світових досліджень, проаналізовано потенційні шляхи трансляції отриманих даних у клінічну практику. Окремо зазначено перспективи подальшого наукового пошуку.

Висновки і практичні рекомендації ґрунтуються на отриманих автором результатах дисертаційної роботи, базуються на опрацюванні достовірних наукових даних, сформульовані відповідно до поставлених мети і завдань дослідження. Викладені висновки логічно та послідовно конкретизують найбільш значущі результати дослідження, засвідчують вирішення поставлених автором завдань роботи і повноту розкриття теми дисертації.



Сформульовані практичні рекомендації можуть бути використані в лікувально-діагностичному процесі.

У цілому, рецензована дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею, а зміст автореферату повністю відображає її основні положення.

**Повнота викладення основних положень дисертації в опублікованих працях.** Результати дисертаційної роботи висвітлені у 11 наукових працях, зокрема, 5 статтях у спеціалізованих фахових наукових виданнях (zareestrovanih v mizhnarodnih nauko-metrichnih bazah), opublikovano 6 tez naukovih dopovidey.

**Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження.** Результати, отримані Романюком П.Б. при виконанні дисертаційного дослідження, можуть бути використані у роботі терапевтичних і кардіологічних відділень, у практиці сімейних лікарів, терапевтів, кардіологів, аритмологів, а також у навчальному процесі на кафедрах кардіологічного і терапевтичного профілю у закладах вищої медичної освіти.

**Недоліки, зауваження та побажання.** При рецензуванні дисертації не виявлено суттєвих недоліків щодо її задуму та методології, які б могли принципово вплинути на основні результати дослідження та його оцінку. Загальний недолік полягає у перевантаженні роботи цифровим матеріалом, частину якого можна було перенести в додатки. В огляді літератури надто багато уваги приділено згадкам про генетичні дослідження, які самим автором не здійснювались. Текст дисертації подекуди містить стилістичні помилки, іноді речення побудовані занадто складно. Мало уваги приділено висвітленню лікування іншими препаратами, окрім бета-адреноблокаторів, які могли також вплинути на оцінювані показники.

У роботі було б доцільно вказати на її обмеження. Зокрема, певним обмеженням інтерпретації одержаних результатів є те, що титрування бета-блокаторів здійснювалося лише протягом періоду спостереження в клініці. Очевидно, отримані дані не можуть бути використані при лікуванні пацієнтів

із вираженою систолічною дисфункцією лівого шлуночка і декомпенсацією серцевої недостатності, в яких титрування бета-блокаторів може тривати кілька тижнів або навіть місяців. Обмеження роботи щодо контролю ЧСС при застосуванні різних бета-блокаторів у пацієнтів з фракцією викиду менше 45% і використання дигоксину, обумовлені ретроспективним характером цього фрагменту.

У практичних рекомендаціях можна було детальніше сформулювати позицію автора щодо ролі різних методів оцінки контролю ЧСС у пацієнтів із ПФФП, особливо добового моніторування ЕКГ і навантажувальних тестів. Дискусійною є точка зору автора про доцільність рутинного застосування стратегії «жорсткого» контролю ЧСС у пацієнтів з ПФФП неклапанного генезу, зокрема, щодо пацієнтів із зниженою ФВЛШ і серцевою недостатністю.

Висловлені зауваження і побажання жодною мірою не впливають на загальну позитивну оцінку наукового та практичного значення роботи і одержаних результатів.

Для дискусії під час офіційного захисту дисертанту пропонуються такі запитання:

1. Як інтерпретувати несприятливий вплив контролю ЧСС на фоні застосування бета-блокаторів на показники діастолічної функції лівого шлуночка?
2. Чим обґрунтований рекомендований автором вибір «жорсткого» контролю ЧСС у пацієнтів із зниженою фракцією викиду лівого шлуночка?
3. Як оцінювалася безпечність лікування і яка з використаних стратегій контролю ЧСС виявилася більш безпечною?
4. У яких клінічних ситуаціях доцільно здійснювати навантажувальні тести в пацієнтів із ПФФП?

**Висновок про відповідність роботи існуючим вимогам.** Дисертаційна робота Романюка П. Б. «Ефективність та безпечність «жорсткого» та «м'якого» контролю частоти серцевих скорочень при постійній формі фібриляції передсердь неклапанної етіології», яку подано на здобуття

наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 - кардіологія, є актуальним дослідженням. Вона містить значну кількість положень, які характеризуються науковою новизною і дозволяють вдосконалити клінічну практику. Це дослідження містить нове вирішення важливого науково-практичного завдання щодо оптимізації лікування пацієнтів з постійною формою фібриляції передсердь неклапанної етіології шляхом індивідуалізованого вибору стратегії контролю ЧСС та встановлення її критичного значення для попередження розвитку і прогресування серцевої недостатності.

Отже, дисертаційна робота Романюка П.Б. 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**

**О. Й. Жарінов**

