

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора Ханюкова Олексія Олександровича 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

Актуальність теми. Фібриляція передсердь (ФП) - найбільш поширене хронічне порушення ритму серця і по праву вважається епідемією XXI століття. Розрахунки показують, що рівень поширеності ФП становить приблизно 3% у дорослих віком 20 років і старше. У країнах Євросоюзу станом на 2060 р. прогнозується близько 17,9 млн пацієнтів із ФП. У США, за попередніми оцінками, кількість хворих на ФП зросте більш ніж удвічі до 2050 р.

Незважаючи на зусилля, спрямовані на підтримання синусового ритму, ФП є аритмією, що прогресує і у приблизно 50% пацієнтів зрештою розвивається постійна форма фібриляції передсердь (ПФФП). Частота серцевих скорочень (ЧСС) у спокої > 80 за хвилину фіксується майже у 50% хворих із ПФФП. Вживаність серед пацієнтів із ФП найгірша саме при ПФФП.

Із метою запобігання прогресуванню серцевої недостатності (СН) та зниження маніфестації тяжкості симптомів аритмії (ТСА) потрібен контроль ЧСС, саме його здійснення є одним із основних завдань при терапії цієї нозології. На сьогодні оптимальні показники ЧСС ще не визначені. Європейське товариство кардіологів задекларувало дві точки зору: в рекомендаціях щодо терапії ФП пропонується розпочинати лікування зі стратегії «м'якого» контролю, що передбачає ЧСС спокою в межах < 110 за 1 хвилину як при збереженій, так і при зниженій фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), якщо ТСА не вимагає «жорсткого» контролю (ЧСС спокою < 80 за 1 хвилину, а при помірних фізичних навантаженнях ЧСС < 110 за 1 хвилину). Проте експерти з лікування СН вважають більш прийнятним досягнення цільових

показників ЧСС у межах 70 – 100 за 1 хвилину. Необхідно зауважити, що доцільність контролю ЧСС < 110 за 1 хвилину визначена за результатами мета-аналізу лише одного дослідження AFFIRM.

Варто відзначити, що в ході клінічного дослідження RACE II, на основі якого і формувались рекомендації, ЧСС спокою вимірювалась за допомогою електрокардіограми (ЕКГ), зафіксованої через 2-3 хвилини знаходження пацієнта в горизонтальному положенні, а 24-годинний холтерівський моніторинг ЕКГ (ХМ ЕКГ) та проба із дозованим фізичним навантаженням (ФН) проводились після досягнення цільових рівнів ЧСС лише при «жорсткому» контролі. На даний момент відсутній консенсус із приводу тривалості ЕКГ запису для адекватного відображення контролю ЧСС у пацієнтів із ПФФП. Оптимальна терапія для досягнення контролю ЧСС при ПФФП та виявлення цільових діапазонів ЧСС у спокої та при повсякденних ФН є прерогативою майбутніх досліджень. ПФФП зазвичай асоціюється із погіршенням якості життя (ЯЖ) хворих. Саме тому її поліпшення - одне із основних завдань при лікуванні даної групи пацієнтів.

Слід згадати, що дизайн дослідження RACE II також включав вивчення ехокардіографічних (ЕхоКГ) показників, таких як: розмір лівого передсердя (ЛП) по довгій осі, кінцево-сistolічний та кінцево-діастолічний розмір ЛП, ФВ ЛШ. Методологія не передбачала визначення об'ємів камер серця, розмірів його правих відділів, показників діастолічної функції та інших даних, які можна отримати за допомогою доплерографії. Зниження ЧСС при ПФФП приводить до більш тривалого діастолічного періоду наповнення ЛШ і збільшення його ударного об'єму (УО), але це нівелюється зниженням його скоротливості. Контролю стану при ПФФП вдається досягти коли співвідношення серцевого викиду (СВ) до ЧСС є позитивним. Відомо, що досягнення цільового рівня ЧСС < 90 за хвилину у пацієнтів із ПФФП у стані спокою може забезпечити достатній об'єм СВ.

Розв'язанню та уточненню цих та інших завдань і присвячена дисертація здобувача Романюка Павла Богдановича.

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

Дисертаційну роботу виконано в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН 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. У даній роботі уперше проведено повноцінне різнобічне вивчення впливу різних стратегій контролю ЧСС («жорсткого» та «м'якого») на стан здоров'я хворих із ПФФП неклапанного походження.

Виявлено, що можливість досягнення «жорсткого» контролю ЧСС на момент виписки у хворих із ПФФП неклапанного генезу та супутньою СН із ФВ < 45% знижується за умови використання карведилолу у порівнянні з терапією бісопрололом. При цьому, як наслідок, зростає застосування дигоксину, як допоміжного препарату для контролю ЧСС. У пацієнтів із ПФФП неклапанної етіології та супутньою СН із ФВ ЛШ > 45% можливість досягнення «жорсткого» контролю ЧСС на момент виписки пов'язана із використанням високих доз (середня терапевтична і вище) бета-блокаторів (ББ), причому, при стандартизації за іншими факторами, використання бісопрололу не має значущої переваги у порівнянні із терапією карведилолом, проте наявний дозозалежний ефект.

На основі піврічного спостереження виявлено перевагу «жорсткого» контролю ЧСС над «м'яким» щодо впливу на показники ЯЖ, ТСА, толерантності до ФН, структурно-функціонального стану міокарда та внутрішньосерцевої гемодинаміки.

Показано, що критичне значення ЧСС > 91 за хвилину є предиктором негативної динаміки оцінюваних показників, а саме: ТСА (за шкалами EHRA і SAF), толерантності до ФН (визначення індексу подвійного добутку (ІПД)), систолічної дисфункції (визначення швидкості систолічної хвилі на сегментах мітрального клапана (Sm) та ступеню регургітації на мітральному клапані (P

МК)), та може бути орієнтиром за неможливості досягнення «жорсткого» контролю ЧСС.

Виявлено незалежні предиктори смерті від усіх причин у пацієнтів із ПФФП неклапанної етіології: показник функціонального класу СН за шкалою NYHA та наявність хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) в анамнезі.

Практичне значення роботи. Рекомендовано використання бісопрололу з метою досягнення «жорсткого» контролю ЧСС у хворих із ПФФП та СН із ФВ ЛШ < 45% та необхідність титрування ББ до максимально переносимих доз при СН із ФВ ЛШ > 45%.

Проведення обстеження за використаним у даній роботі протоколом є доцільним у клінічній практиці ведення пацієнтів із ПФФП неклапанного генезу, зокрема для раннього виявлення неефективності вибраної стратегії контролю ЧСС («жорсткого» та «м'якого») та оптимізації терапії для запобігання прогресування симптомів СН.

На підставі піврічного спостереження проведено пряме співставлення обох стратегій контролю ЧСС та уточнений їх вплив на ЯЖ, ТСА, толерантність до ФН, структурно-функціональний стан міокарда та внутрішньосерцеву гемодинаміку та виявлено, що «жорсткий» контроль ЧСС більш ефективний щодо впливу на означені вище показники.

Результати дисертаційного дослідження широко впроваджені у роботу лікувально-профілактичних закладів України різного рівня, а також педагогічний процес на кафедрі терапевтичного профілю закладу вищої медичної освіти.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Представлена для рецензування дисертаційна робота Романюка П.Б. характеризується високим науковим і сучасним методологічним рівнями виконання, при цьому обсяг дослідження є достатнім й адекватним щодо поставлених мети і завдань. Отримані здобувачем дані дозволили сформулювати основні положення дисертаційного дослідження,

зробити висновки і сформулювати практичні рекомендації, які є обґрунтованими і такими, що базуються на достовірному матеріалі.

Дисертаційне дослідження ґрунтується на достатній кількості спостережень – 223 пацієнта із ФП неклапанного генезу. У роботі здійснене комплексне обстеження хворих за допомогою клінічних та інструментальних методів дослідження. Важливим елементом є оцінка ризику смерті від усіх причин у даної категорії пацієнтів із наступним визначенням незалежних предикторів, якими виявились наявність ХОЗЛ в анамнезі та показник функціонального класу СН за шкалою NYHA.

Проспективне піврічне спостереження, що було одним із фрагментів даного дослідження, проводилось за чітко визначеним протоколом із максимальним використанням сучасних інструментальних методик перевірки стану здоров'я пацієнтів та застосуванням прогресивних опитувальників і шкал для оцінки ЯЖ та ТСА.

У рецензованій дисертаційній роботі використані сучасні методи статистичної обробки даних, зокрема технології регресійного аналізу. Адекватність моделей логістичної регресії оцінювали за допомогою ROC-аналізу з визначенням площі під кривою операційних характеристик моделі.

Оцінка змісту дисертації та її завершеності. Структура рецензованої роботи є традиційною: анотація, вступ, огляд літератури, матеріал та методи дослідження, 5 розділів результатів власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих даних, висновки та практичні рекомендації, список використаних джерел та додатки. Оцінка обсягу, структури оформлення та змісту дисертації та автореферату дозволяють зробити висновок про їх відповідність вимогам діючого Порядку присудження наукового ступеня кандидата медичних наук та спеціальності 14.01.11 - кардіологія.

Дисертаційна робота розпочинається із анотації, викладеної українською та англійською мовами. У ній стисло наведені основні результати дослідження, аспекти його наукової новизни та практичного значення. У переліку

опублікованих робіт, наведеному після анотації, міститься 11 найменувань, у тому числі 5 статей, які були надруковані в спеціалізованих наукових виданнях.

У вступі викладена актуальність дослідження, зв'язок з науковими програмами та темами, визначені мета, задачі, об'єкт, предмет дослідження, наукова новизна та практична значущість отриманих результатів, особистий внесок здобувана, наведені дані щодо апробації та впровадження результатів проведеного дослідження.

У розділі «Огляд літератури» висвітлений стан проблеми ФП як важливої сучасної проблеми охорони здоров'я, її епідеміологію, поширеність та асоціацію із СН. Представлений сучасний погляд на ведення пацієнтів з ПФФП, питання контролю ЧСС, його стратегії та можливості досягнення. Наведені уявлення про значення застосування ББ у терапії ПФФП та їх вплив на ЧСС. Окреслені особливості функціонування β -адренорецепторів та їх чутливість до ББ при лікуванні ПФФП.

У розділі «Матеріали та методи дослідження» міститься клінічна характеристика 223 обстежених пацієнтів, описаний їх розподіл на групи, викладений дизайн проспективного піврічного спостереження за 30-ма хворими. Повноцінно, з відповідними посиланням на літературні джерела, описано використані методи дослідження. Деталізовано методи статистичного аналізу отриманих результатів.

Третій розділ розглядає особливості співіснування ПФФП та СН. У ньому міститься аналіз демографічних та клінічних показників, а також даних ЕхоКГ у досліджуваних підгрупах (<45% чи >45%). На основі аналізу згаданих вище даних автором доведено співставимість підгруп, що вивчались. Важливою частиною цього розділу є виявлення предикторів, пов'язаних із можливістю досягнення «жорсткого» контролю ЧСС у хворих із ПФФП у кожній із досліджуваних підгруп, що дозволяє індивідуалізувати лікування даної категорії пацієнтів в залежності від ФВ ЛШ (<45% чи >45%) та ББ, що використовується для досягнення контролю ЧСС.

Четвертий розділ є логічним продовженням попереднього. У ньому наведені результати співставлення демографічних, клінічних показників та даних ЕхоКГ пацієнтів, що відбирались для формування проспективної групи спостереження. На момент контакту померло 16 чоловік, що становить майже 11% від відібраних для обстеження хворих. Автор продемонстрував, що у померлих значуще частіше фіксувалось ХОЗЛ в анамнезі, зареєстровані більші розміри порожнин ЛП і ЛШ, їх об'ємів, а також товщини стінок останнього. Крім того, автором були визначені предиктори зростання ризику смерті від усіх причин у обстежуваній категорії пацієнтів. Ними виявились наявність ХОЗЛ в анамнезі та показник функціонального класу СН за шкалою NYHA.

У п'ятому розділі автором проаналізовані результати записів ЕКГ, холтерівського моніторингу ЕКГ, анкетування ЯЖ та визначення ТСА. Виявлено, що у пацієнтів із ПФФП на фоні постійного прийому цільової дози ББ через 6 місяців спостерігається значуще покращення ЯЖ за рахунок зменшення інтенсивності симптомів СН згідно загальної шкали Міннесотської анкети ЯЖ хворих із СН (МАЯЖХСН) та по фізичному фактору здоров'я у цій же анкеті. Також проводилось виявлення критичного значення ЧСС, як предиктора негативної динаміки ЯЖ та ТСА у пацієнтів із ПФФП неклапанного генезу протягом піврічного проспективного спостереження. При проведенні кореляційного аналізу було виявлено зв'язок між кількістю балів за шкалами ТСА EHRA та SAF із середньодобовою ЧСС за даними 24-ох годинного ХМ ЕКГ. При середньодобовій ЧСС > 91 за хвилину за даними ХМ ЕКГ прогнозується погіршення ТСА за шкалами EHRA та SAF. При співставленні впливу обох стратегій контролю ЧСС на ЯЖ та ТСА статистично значимих переваг не виявлено у жодної, тобто вони однаково безпечні і ефективні у даному контексті.

У шостому розділі йдеться про аналіз впливу контролю ЧСС на толерантність до ФН. Обстеженим пацієнтам проводились парні проби із дозованим ФН: тредміл-тест (ТТ) та 6-ти хвилинний тест ходьби (6ХТХ) під час обох візитів. При порівнянні результатів навантажувальних проб (НП) у хворих

за період 6-ти місячного спостереження значимо зросли: систолічний артеріальний тиск на висоті субмаксимального ФН, інотропний резерв та резерв ПД, а також зменшився індекс ПД, що розцінено як покращення толерантності до ФН. Автором також було проведено визначення критичної ЧСС, як предиктора негативної динаміки функціонального стану пацієнтів із ПФФП при 6-місячному спостереженні за даними НП. Здійснений кореляційний аналіз виявив зв'язок індексу ПД із показником середньодобової ЧСС за даними 24-ох годинного ХМ ЕКГ. При середньодобовій ЧСС > 91 за хвилину прогнозується зниження індексу ПД і, відповідно, зниження толерантності до ФН. Було проведено співставлення отриманих результатів ТТ та 6ХТХ при обох стратегіях контролю ЧСС і виявлено, що за умови досягнення «жорсткого» контролю ЧСС значно нижчі показники ЧСС спокою, ЧСС на висоті субмаксимального ФН та ПД у спокої, вищий індекс ПД. Отже, за умови досягнення «жорсткого» контролю ЧСС має місце покращення толерантності до ФН, а вплив терапії ББ як на ЧСС спокою, так і на ЧСС при ФН зберігається протягом всього періоду спостережень.

Сьомий розділ присвячений детальному аналізу впливу контролю ЧСС на структурно-функціональний стан міокарда та внутрішньосерцеву гемодинаміку у пацієнтів із ПФФП неклапанного генезу. У проспективній групі спостереження, у яку було включено 30 пацієнтів, визначались наступні значимі зміни показників ЕхоКГ: зросли кінцеводіастолічний розмір ЛПТІ і його індекс; кінцеводіастолічний об'єм ЛПТІ у жінок; маса міокарда ЛПТІ й індекс маси міокарда ЛПТІ; базальний і поперечний діаметри правого шлуночка (ПШ) та його площа в діастолу; збільшились діаметри легеневої артерії та кореня аорти; зріс тиск у лівому передсерді; зросла ранньодіастолічна швидкість наповнення ЛПТІ (Е) та її відношення до швидкості систолічної хвилі на сегментах мітрального клапана (Е/Em); наросла регургітація на мітральному клапані. Описані вище зміни інтерпретуються автором, як прояви ремоделювання міокарду та прогресування його діастолічної дисфункції, що мали місце протягом періоду спостережень. Далі проведено визначення критичного значення ЧСС, як

предиктора негативної динаміки показників структурно-функціонального стану міокарда та внутрішньосерцевої гемодинаміки за даними ЕхоКГ у пацієнтів із ПФФП протягом піврічного спостереження. Проведений кореляційний аналіз виявив зв'язок між швидкістю систолічного руху кільця мітрального клапану S_m , ступенем регургітації на мітральному клапані із середньодобовою ЧСС за даними 24-ох годинного ХМ ЕКГ. При ЧСС > 91 за хвилину прогнозується зниження систолічної функції ЛШ ($S_m < 7,0$ см/с) та посилення регургітації на мітральному клапані (Р МК=2+ або 3+). Проведено порівняння отриманих показників ЕхоКГ на візитах при кожній із стратегій контролю ЧСС. У хворих, при лікуванні яких застосовувалась стратегія «м'якого» контролю ЧСС, через 6 місяців зафіксовано наступні значимі зміни показників ЕхоКГ: збільшились товщина міжшлуночкової перетинки, базальний діаметр ПЛЛ; зменшилась фракційна зміна площі ПЛЛ (ФАС ПЛЛ) та зріс діаметр легеневої артерії. Тобто спостерігалось наростання гіпертрофії лівого та збільшення розмірів ПЛЛ (через перевантаження його тиском). При співставленні даних ЕхоКГ, за умови досягнення «жорсткого» контролю ЧСС, через півроку значимо зростає фракційна зміна площі ПЛЛ (ФАС ПЛЛ). Отже, «жорсткий» контроль ЧСС стримує розвиток негативних змін функції ПЛЛ, тим самим попереджуючи наростання проявів застою у малому колі кровообігу і прогресування симптомів СН, та демонструє свою перевагу над «м'яким» щодо впливу на структурно-функціональний стан міокарда.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» здійснене порівняння отриманих у дослідженні результатів з результатами основних досліджень за цією тематикою.

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

Повнота викладення основних положень дисертації в опублікованих працях. Результати виконання дисертаційної роботи висвітлені у 11 наукових працях, а саме у 5 статтях в спеціалізованих наукових виданнях (у журналах, що

внесені до переліку наукових фахових видань України і входять до міжнародних наукометричних баз) та 6 тезах наукових доповідей.

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

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження. Результати даного дисертаційного дослідження доцільно застосовувати у практичній роботі стаціонарних лікувально-профілактичних закладів охорони здоров'я, що надають допомогу пацієнтам кардіологічного профілю. Основні положення дисертаційної роботи можуть також бути включені у педагогічний процес на кафедрах терапевтичного профілю у закладах вищої медичної освіти .

Недоліки, зауваження і побажання. Дана дисертаційна робота виконана на високому науково-методичному рівні. Виявлені окремі недоліки, стилістичні і граматичні помилки, які не впливають на позитивну оцінку виконаного дослідження. Наприклад, у тексті зустрічаються тавтології, яких можна уникнути. Також автор дуже часто використовує скорочення, а у розділі «аналіз та узагальнення» подекуди містяться повтори тексту із попередніх глав. Вступ перевантажений надмірною кількістю посилань на літературні джерела. Деякі розділи роботи суттєво перевантажені таблицями. У списку використаних джерел представлена недостатня кількість досліджень вітчизняних авторів.

У процесі знайомства з роботою до дисертанта виникло декілька запитань:

1. Чи достатнім, на Ваш погляд, є тривалість проспективного спостереження для формулювання остаточних висновків?
2. Чому для контролю ЧСС Ви вибрали саме бісопролол та карведилол?
3. Чому досить велика кількість обстежених Вами пацієнтів з ПФФП отримувала дигоксин у складі комплексної терапії?

Висновок про відповідність дисертаційної 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», виконана в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМИ України» та подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.11 - кардіологія, є актуальним завершеним дослідженням, яке містить положення, що характеризуються науковою новизною і дозволяють вдосконалити клінічну практику. У роботі представлено вирішення актуального науково-практичного завдання кардіології - оптимізація тактики лікування пацієнтів із постійною формою фібриляції передсердь неклапанної етіології шляхом вибору індивідуальної стратегії контролю частоти серцевих скорочень та виявлення її критичного значення для попередження розвитку і прогресування серцевої недостатності. Таким чином, дисертація Романюка П.Б. відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року, щодо дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня кандидата наук, а Романюк Павло Богданович заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 - кардіологія.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри внутрішньої медицини 3

Державного закладу «Дніпропетровська

медична академія

Міністерства охорони здоров'я України»

доктор медичних наук, професор

О.О. Ханюков

