

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертацию Приколоты Алины Вадимовны «Лечебные подходы, уменьшающие частоту сердечных сокращений, у больных с хронической сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией левого желудочка», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

Актуальность темы

Актуальность диссертационного исследования Приколоты А.В. обусловлена следующими позициями. Лечение больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) продолжает оставаться одной из ведущих проблем современной кардиологии. Сейчас ХСН приобрела характер глобальной пандемии, в настоящее время в мире около 26-28 миллионов больных с ХСН. Полагают, что у 1 из 5 лиц общей популяции в мире в возрасте > 40 лет в течение последующей жизни разовьется ХСН. Также считается, что примерно 1 из 5 уже имеющих ХСН больных погибнет в течение ближайшего года. У больных с ХСН развиваются инвалидизирующие клинические проявления, нередко рефрактерные к лечению, требующие повторных госпитализаций и значительно ухудшающие качество жизни. 4-летняя смертность лиц с ХСН достигает 50%. Высокая распространенность и неблагоприятный прогноз, сравнимый с таковым при онкологических поражениях, делают задачу улучшения выбора тактики ведения лиц с ХСН при низкой ФВ ЛЖ весьма актуальной. Одним из перспективных подходов к ее решению является использование препаратов, позволяющих уменьшить чрезмерно повышенную у многих больных частоту сердечных сокращений (ЧСС). Устойчивая склонность к тахикардии при ХСН с низкой ФВ ЛЖ выявляется у больных как с синусовым ритмом (СР), так и с фибрилляцией предсердий; механизмы ее развития достаточно многообразны. Персистирующая тахикардия рассматривается сейчас как один из независимых критериев неблагоприятного прогноза у лиц с ХСН.

Представлены данные о благоприятных эффектах уменьшения ЧСС на фоне лечения на сердечно-сосудистый прогноз при ХСН с низкой ФВ ЛЖ.

Несмотря на то, что уменьшение избыточно высоких значений ЧСС считается одной из целей лечения лиц с ХСН, многие аспекты этой проблемы остаются недостаточно изученными. Малочисленны и неоднозначны данные о динамике ЧСС (в том числе, полученные при повторном проведении холтеровского мониторирования электрокардиограммы – далее ХМ ЭКГ) на фоне лечения. Отсутствует единая точка зрения на факторы, предрасполагающие к развитию персистирующей тахикардии у лиц с ХСН. Остается недостаточно ясной связь ЧСС с особенностями титрования β -адренергических блокаторов (β -АБ), включая темп титрования, а также достигаемые дозировки β -АБ. Дискутабелен ряд вопросов применения блокатора *If*-каналов синусового узла ивабрадина (в частности, возможности сочетанного титрования с β -АБ, назначения ивабрадина еще до применения β -АБ и др). Не разработаны критерии прогнозирования эффективности и безопасности применения препаратов, уменьшающих ЧСС, у лиц с ХСН.

С учетом этого, продолжение исследований, направленных на уточнение факторов риска развития устойчивой тахикардии при ХСН, а также улучшение тактики применения препаратов, уменьшающих ЧСС, у этой категории больных, имеет высокую актуальность.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертантом сформулирована цель исследования – повысить качество медикаментозной терапии больных с ХСН при низкой ФВ ЛЖ с синусовым ритмом за счет оптимизации лечебных подходов, уменьшающих частоту сердечных сокращений.

Обзор литературы в диссертационной работе изложен грамотным научным языком, логичен и обоснован.

В обзоре литературы подробно описана патофизиология регуляции ЧСС у здоровых лиц и у больных ХСН. Приведены многочисленные данные о неблагоприятном влиянии тахикардии на прогноз при ишемической болезни сердца (ИБС) и ХСН. Рассмотрены основные классы препаратов, снижающих ЧСС и используемых в лечении ХСН с низкой ФВ ЛЖ (ингибиторы *If*-каналов синусового узла, β -АБ и сердечные гликозиды). Анализ обзора литературы позволяет сделать вывод о компетентности автора по изучаемой проблеме и глубокой проработке литературных источников.

В главе «Методы исследования и характеристика больных» представлено число включенных в исследование пациентов. В проспективное наблюдение включено 138 (77 мужчин и 61 женщины) больных с ХСН II-III функциональных классов (ФК) с СР (имевших ЧСС > 70 ударов в минуту) при уровнях ФВ ЛЖ $\leq 49\%$. Группу контроля составили 35 практически здоровых лиц, без клинических проявлений ХСН, имевших ЧСС в покое > 70 ударов в минуту. При характеристике методов исследования автором использован широкий спектр методик, который включал стандартные общеклинические и биохимические лабораторные исследования, а также ЧСС после 15 минутного отдыха («ЧСС в покое»), тест с 6-ти минутной ходьбой, измерение артериального давления (АД), ЭКГ, эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование, ХМ ЭКГ. Завершает главу описание статистических методов, которые были использованы для обработки полученных результатов исследований. Данный пакет программ математико-статистической обработки материала исследований достаточен для получения обоснованных и достоверных результатов.

Далее автором приведена характеристика пациентов по полу, возрасту, наличию артериальной гипертензии, перенесенному инфаркту миокарда (ИМ), ФК и стадии ХСН, уровням ФВ ЛЖ, наличию сахарного диабета 2 типа и хронической болезни почек. Далее в виде рисунков представлены средние уровни изученных клинико-лабораторных и инструментальных

параметров у здоровых лиц и у больных с ХСН (как в целом, так и у отдельных групп).

Глава 3 посвящена анализу данных о ЧСС у 138 больных с ХСН при первом обследовании в клинике и связи ЧСС с клинико-лабораторными и инструментальными особенностями больных. Кроме того, у 76 больных ЧСС анализировали в ходе ХМ ЭКГ; с определением минимальной, максимальной, среднесуточной, среднедневной и средненочной ЧСС, количества эпизодов тахикардии и брадикардии; полученные данные также соотносили с имевшимися у больных особенностями клинической картины. Результаты у больных были сравнены с аналогичными значениями в группе контроля.

Глава 4 посвящена анализу данных парных ХМ ЭКГ (проводившихся с интервалом в 2 недели) у 62 лиц с ХСН, которые принимали разные лекарственные средства, снижающие ЧСС (карведилол, ивабрадин, дигоксин, амиодарон) и их влияние на основные показатели ЧСС и клинический статус больных.

Глава 5 содержит данные изучения применения β -АБ карведилола у 72 пост-инфарктных больных с ХСН ФК II-III при ФВ ЛЖ $< 40\%$, имевших СР и исходную ЧСС в покое > 80 ударов в минуту, как изолированно так и в сочетании с ингибитором *If*-каналов синусового узла ивабрадином. Период наблюдения за больными составил от 6 до 12 месяцев. В конце главы определены и сформулированы критерии эффективности выбора ЧСС-снижающей терапии у пост-инфарктных больных с низкой ФВ ЛЖ, имеющих исходно СР с ЧСС > 80 ударов в минуту и получающих стандартное лечение ХСН.

В главе 6 «Обсуждение полученных результатов» представлен анализ полученных результатов, что позволило сделать автору исчерпывающе обоснованные выводы, которые соответствуют поставленным задачам.

Научные положения, выводы и практические рекомендации, изложенные в диссертационной работе Приколоты А.В. полностью обоснованы, поскольку они базируются на достаточном клиническом материале, наличии группы контроля (практически здоровые люди аналогичного пола и возраста), тщательно проведенной статистической обработке полученных данных и анализе материала, а также сопоставлении полученных результатов с данными литературы.

В диссертационной работе четко сформулированы цель и задачи исследования, грамотно продуман дизайн и объем исследований, благодаря чему исследование позволило оценить связь ЧСС с характером течения и прогрессирования ХСН, установить и обосновать факторы риска развития устойчивой тахикардии у больных с ХСН и СР, а также разработаны критерии эффективности и безопасности применения препаратов, снижающих ЧСС.

Соискателем показано, что среди больных с ХСН уровни ЧСС были выше у женщин в сравнении с мужчинами, у лиц в возрасте ≥ 60 лет в сравнении с более молодыми; величины ЧСС нарастали по мере увеличения ФК и стадии ХСН, а также по мере снижения ФВ ЛЖ; они также зависели от наличия перенесенного ИМ и от сахарного диабета 2 типа.

Полученные Приколотой А.В. результаты лечения демонстрируют, что комбинированное применение карведилола с ивабрадином сопровождалось ускорением темпа титрования дозы β -АБ, достижением более высоких дозировок карведилола, а также более выраженными благоприятными эффектами на дистанцию 6-минутной ходьбы, уровни ФВ ЛЖ, дилатацию ЛЖ и ФК ХСН.

Диссертантом показано, что критериями эффективности и безопасности применения препаратов, снижающих ЧСС, у постинфарктных больных с низкой ФВ ЛЖ, имеющих синусовый ритм с исходной ЧСС > 80 ударов в минуту и получающих стандартное лечение ХСН, явились:

назначение комбинации β -АБ и ивабрадина, достигнутая в процессе титрования доза β -АБ $\geq 50\%$ от целевой, снижение в процессе лечения ЧСС на ≥ 10 ударов в минуту, а также перенесенный передний ИМ с патологическим зубцом Q.

Автором показана статистически значимая более высокая частота госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН у лиц, исходно имевших уровни ЧСС, превышавшие величину медианы («ЧСС покоя» > 80 ударов в минуту или среднесуточная ЧСС > 75 ударов в минуту по данным ХМ ЭКГ).

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность научных положений, изложенных в диссертационной работе, обусловлена использованием современных средств и метрологически поверенных методов исследований, что подтверждаются достаточным объемом клинического материала, использованием методик, адекватных поставленным задачам и применением современных методов статистического анализа для медицинских исследований.

Новизна научных положений не вызывает сомнений, поскольку в исследовании у больных с ХСН с СР продемонстрирована связь ЧСС покоя и особенностей ЧСС, выявляемых при ХМ ЭКГ, с полом и возрастом больных, стадией и ФК ХСН, уровнями ФВ ЛЖ, перенесенным ИМ, наличием сахарного диабета 2 типа. Впервые установлены факторы риска развития устойчивой тахикардии у лиц с ХСН с СР. При ХМ ЭКГ продемонстрированы более низкие уровни максимальной ЧСС у лиц с более тяжелыми вариантами ХСН (с высоким ФК, при наличии IIБ стадии, при низкой ФВ ЛЖ) в сравнении с менее тяжелыми, что отражает истощение механизмов регуляции ЧСС. Впервые в проспективном исследовании продемонстрированы возможности успешного устранения тенденции к гипотензии, имеющейся у больных с низкой ФВ ЛЖ, при устранении персистирующей тахикардии на фоне назначения ивабрадина, что в

последующем позволяло начать применение β -АБ. Установлена связь эффективности лечения, направленного на уменьшение ЧСС, с такими факторами, как назначение комбинации β -АБ и ивабрадина, доза β -АБ, степень снижения ЧСС в процессе лечения, перенесенный передний Q-инфаркт миокарда. Впервые разработаны и обоснованы критерии эффективности выбора ЧСС-снижающей терапии у пост-инфарктных больных с низкой ФВ ЛЖ, имеющих исходно СР с ЧСС > 80 ударов в минуту и получающих стандартное лечение ХСН.

Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных, проверяемых фактах, они согласуются с имеющимися опубликованными данными. В работе приводятся авторские данные и результаты, полученных ранее по рассматриваемой тематике исследований.

Все результаты работы изложены последовательно, подтверждены убедительным и статистически доказанным фактическим материалом. Выводы полностью согласуются с целью и задачами исследования и являются логичным завершением работы.

Рекомендации простые и компактные, содержат перечень факторов риска развития устойчивой тахикардии, а также критерии эффективности и безопасности применения препаратов, уменьшающих ЧСС.

Список использованных источников литературы включает в себя 236 работ, из которых 98 на русском и украинском языке и 138 – иностранных авторов.

Научные положения, представленные в диссертации изложены в опубликованных 21 печатной работе. Из них 3 статьи включены в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики и Украины для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук и 1 статья – в зарубежном рецензируемом издании, включенном в Scopus.

Объём диссертации, структура и её оформление соответствуют требованиям, предъявляемым ВАК ДНР к работам, представляемым на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

В процессе рецензирования диссертации хотелось бы высказать несколько замечаний, не являющиеся принципиальными и влияющими на общее позитивное впечатление от работы.

1. Рисунок 4.7 достаточно сложен в плане восприятия информации, возможно информативнее было бы представить его в виде таблицы.

2. Достаточно часто в тексте встречается детальное обсуждение цифрового материала, представленное в рисунках.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В то же время, в порядке обсуждения, хотелось бы получить от диссертанта ответы на следующие вопросы:

1. Почему из всех β -АБ, разрешенных для применения при ХСН, Вами был выбран карведилол?

2. Чем Вы можете объяснить, что у лиц с ХСН, склонных к гипотонии, после назначения ивабрадина в течение 2-х недель, цифры АД нормализовались, что позволяло в дальнейшем использовать карведилол?

3. Чем Вы можете объяснить более низкие уровни максимальной ЧСС у лиц с более тяжелыми вариантами ХСН в сравнении с менее тяжелыми?

4. Чем Вы можете объяснить более низкую частоту такого побочного эффекта ивабрадина, как фосфены в Вашем исследовании по сравнению с данными литературы?

Заключение

Диссертационная работа Приколоты Алины Вадимовны «Лечебные подходы, уменьшающие частоту сердечных сокращений, у больных с хронической сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией левого желудочка» посвящена актуальной проблеме современной медицины и является завершенным научным исследованием. По актуальности темы,

научной новизне, практическому значению и методическому уровню работа А.В. Приколоты соответствует критериям, установленным п.2.2 «Положения о присуждении ученых степеней» Постановления Совета Министров ДНР от 27.02.2015 г. (в редакции от 10.08.2018 г. № 10-45), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.05 – кардиология.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук (14.01.05 – кардиология),
старший научный сотрудник, доцент кафедры
аварийно-спасательных работ и техники
Государственного образовательного
учреждения высшего профессионального
образования «Академия гражданской защиты»
Министерства по делам гражданской обороны,
чрезвычайным ситуациям и ликвидации
последствий стихийных бедствий ДНР

В.В. Черкесов

Официальный оппонент д.м.н., ст.н.с. Черкесов Владимир Владимирович согласен на автоматизированную обработку персональных данных.

Адрес: ул. Розы Люксембург 34б, , г. Донецк, 283051, Донецкая Народная Республика. Тел.: +380713312968, e-mail: cherkesov.vv@gmail.com.

Подпись Черкесов В.В. заверено
начальником отдела кадров ч.4. Наклеить

