

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

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из наиболее серьезных проблем современной кардиологии и внутренней медицины в целом. Она характеризуется высокой распространенностью и неблагоприятным прогнозом. Несмотря на то, что тактика ведения больных с ХСН регламентирована в различных Международных рекомендациях и уменьшение избыточно высоких значений частоты сердечных сокращений (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 (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 -адреноблокаторов (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 до применения β -АБ и ряд других). Не разработаны критерии прогнозирования эффективности и безопасности применения препаратов, уменьшающих ЧСС, у лиц с ХСН.

В связи с вышесказанным высокая актуальность темы, избранной Приколотой А.В., мотивирует дальнейшие исследования, направленные на

выяснение факторов риска развития устойчивой тахикардии у лиц с ХСН и улучшение тактики применения препаратов, уменьшающих ЧСС.

Целью работы Приколоты А.В. явилось повышение эффективности медикаментозной терапии больных с ХСН при низкой фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) с синусовым ритмом (СР) за счет оптимизации лечебных подходов, уменьшающих ЧСС.

В задачи исследования входило: у больных с ХСН при СР изучить клинико-лабораторные показатели и структурно-функциональные параметры ЛЖ; оценить связь ЧСС, оцениваемой как в кабинете врача, так и по данным ХМ ЭКГ, с особенностями клинической картины при ХСН; на основе проведенных клинико-лабораторных и клинико-инструментальных сопоставлений установить и обосновать факторы риска развития устойчивой тахикардии у больных с ХСН при СР; в проспективном наблюдении с использованием данных парных ХМ ЭКГ оценить динамические особенности ЧСС у больных с ХСН на фоне применения различных вариантов лечения с использованием препаратов, уменьшающих ЧСС (карведилол, ивабрадин, дигоксин, амиодарон); провести сравнительное исследование применения двух режимов назначения β -АБ у постинфарктных больных с низкой ФВ ЛЖ при СР с ЧСС > 80 ударов в минуту, включая как изолированный прием карведилола, так и его использование в сочетании с ивабрадином; установить особенности титрования карведилола при его сочетанном применении с ивабрадином; оценить влияние комбинации ивабрадина с карведилолом на темп титрования β -АБ, достигаемую при этом дозировку β -АБ, а также гемодинамические и клинические характеристики больных; разработать и обосновать критерии эффективности и безопасности применения препаратов, снижающих ЧСС, у постинфарктных больных с низкой ФВ ЛЖ, имеющих СР с исходной ЧСС > 80 ударов в минуту и получающих стандартное лечение ХСН.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность научных положений диссертационного исследования обеспечивается достаточным объемом материала (138 пациентов), использованием адекватных методов клинического, лабораторного и инструментального исследований и статистического анализа.

Работа выполнена на высоком научно-методическом и методологическом уровнях. Выводы четко аргументированы, полностью соответствуют поставленным задачам и полученным результатам исследований. Практические рекомендации логичны, носят клиническую направленность.

Результаты проведенного исследования в полном объеме отражены в публикациях и докладах.

Диссертация изложена на 172 страницах машинописи, состоит из вступления, обзора литературы, главы методов исследования и характеристики больных, 3 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 236 ссылок (из них 138 латиницей), иллюстрирована 38 рисунками и 2 таблицами.

Во введении представлена информация, убедительно демонстрирующая актуальность выбранной темы. Четко сформулированы цель и конкретные задачи исследования, приведена научная новизна работы и практическая значимость полученных результатов исследования. Изложены сведения об апробации работы, полноте отражения ее основных результатов в публикациях, определен личный вклад автора в исследование. Отмечено, что результаты выполненной работы были широко представлены и обсуждались на научно-практических конференциях и съездах, как регионарного, так и международного уровней.

Обзор литературы содержит анализ основных отечественных и зарубежных научных источников, преимущественно за последние 4-6 лет,

посвященных изучению патофизиологии регуляции ЧСС у здоровых лиц и у больных ХСН, освещены данные о неблагоприятном влиянии тахикардии на прогноз при ишемической болезни сердца (ИБС) и ХСН. Подробно описаны основные классы препаратов, снижающих ЧСС и используемых в лечении ХСН с низкой ФВ ЛЖ (ингибиторы *If*-каналов синусового узла, β -АБ и сердечные гликозиды). Из литературного обзора логично вытекает целесообразность дальнейшего изучения проблемы улучшения тактики применения препаратов, уменьшающих ЧСС, у этой категории больных.

Далее представлена информация о методах исследования и характеристика обследованных больных, описаны этапы работы. Подробно представлены методы клинического, лабораторного и инструментального исследований. В конце главы подробно изложены методы статистической обработки полученных результатов.

В третьей главе приводятся данные о характеристиках ЧСС у больных с ХСН (у части больных данные ЧСС проанализированы в ходе ХМ ЭКГ). Полученные данные сопоставляли с особенностями клинической картины.

В главе 4 представлены данные анализа параметров ЧСС, также в динамики клинических характеристик (функциональный класс (ФК) ХСН, дистанцию 6-минутной ходьбы), ХМ ЭКГ у 62 больных до начала применения препаратов, снижающих ЧСС (карведилола, ивабрадина, дигоксина и амиодарона) и на фоне их применения в течение 2 недель.

В главе 5 представлена сравнительная оценка особенностей титрования карведилола при его изолированном или сочетанном с ивабрадином использовании у 72 постинфарктных больных с ФВ ЛЖ $< 40\%$ при исходной ЧСС в покое > 80 ударов. ЧСС-снижающие препараты во всех случаях добавлялись к используемой стандартной терапии ХСН. Особое внимание в ходе этого исследования обращали на тщательность процесса титрования карведилола, оценку динамики ЧСС, изменения дозировок карведилола и ивабрадина, переносимость лечения. Продолжительность этого исследования составила от 6 до 12 месяцев.

В главе, посвященной обсуждению полученных результатов, соискатель проводит анализ полученных результатов и логично подводит итоги проведенного исследования.

Завершают работу выводы и практические рекомендации, которые в полной мере соответствуют поставленной цели и задачам, представляются обоснованными и не вызывают возражений.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертантом получены данные, которые являются принципиально новыми в научном отношении: у больных с ХСН и СР продемонстрирована связь ЧСС с клинико-лабораторными и инструментальными характеристиками. Впервые установлены факторы риска развития устойчивой тахикардии у таких пациентов. В работе 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. Соискателем впервые разработаны и обоснованы критерии эффективности выбора ЧСС-снижающей терапии у постинфарктных больных с низкой ФВ ЛЖ, имеющих исходно СР с ЧСС > 80 ударов в минуту и получающих стандартное лечение ХСН.

Достаточное количество опубликованных работ, их многократное публичное представление на научных конгрессах и конференциях подтверждает правомерность положений, выносимых на защиту.

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

Имеются некоторые замечания к рецензируемой работе:

1. В дизайне исследования желательно было бы более чётко прописать некоторые моменты, а именно: у всех ли больных была ИБС или были случаи

ХСН неишемического генеза; критерии исключения для 1-й части исследования; менялась ли и если менялась то как сопутствующая терапия ХСН на протяжении наблюдения.

2. В главах 4 и 5 ЧСС, при которой проводились исследования, была различной (70 и 80 уд./мин., соответственно). *Было бы уместно объяснить, с чем связан выбор именно этих уровней ЧСС в обоих разделах исследования.*

Указанные замечания не являются принципиальными и не влияют на общую положительную оценку работы.

В то же время, в порядке обсуждения, хотелось бы получить от диссертанта ответы на следующие вопросы:

1. Были ли пациенты, у которых на протяжении исследования развивались фибрилляция/трепетание предсердий. Если да, то какова была тактика у таких пациентов?

2. Чем Вы можете объяснить, что уже в течение 2-х недель на фоне приема ивабрадина у лиц с ХСН, наблюдалось достоверное увеличение дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой, по сравнению с лечением изолированно карведилолом?

3. Чем Вы руководствовались выбирая различные стартовые дозы карведилола и ивабрадина?

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

Официальный оппонент

Yug

Yee

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение)

Гуаев А. В. завуч по с.
Е. П. Рыжов