

ВІДГУК

*офіційного опонента професора кафедри внутрішньої медицини №2
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця,
доктора медичних наук, доцента Руденко Юлії Володимирівни
на дисертаційну роботу Шеремет Марини Юріївни
«Нейрогуморальні предиктори ефективності антигіпертензивної терапії у
пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією»,
поданої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за
спеціальністю 14.01.11-кардіологія*

Актуальність обраної теми

Резистентна до медикаментозного лікування артеріальна гіпертензія (АГ) асоціюється зі значним ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень порівняно зі звичайним перебігом цього захворювання. За даними багатьох досліджень поширеність резистентної АГ складає від 10 до 15% серед когорти пацієнтів з підвищеним артеріальним тиском (АТ).

Слід зазначити, що у науковій літературі бракує даних щодо її причин, предикторів та механізмів її розвитку. Відсутній також прийнятний в реальній клінічній практиці алгоритм відокремлення пацієнтів з так званою «псевдорезистентною» АГ, котра може бути спричинена, зокрема, недостатньою прихильністю пацієнтів до лікування та неналежними режимами антигіпертензивної терапії.

Останніми роками започатковано низку досліджень, спрямованих на пошук нових медикаментозних і інструментальних методів лікування неконтрольованої, попри оптимальну медикаментозну терапію, АГ, оскільки ефективна терапевтична стратегія, котра б забезпечувала контроль АТ в таких хворих, наразі відсутня. За чинними рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів спіронолактон є препаратом вибору для лікування резистентної АГ. Проте, навіть в разі його

додавання до антигіпертензивної терапії, цільового АГ вдається досягнути не в усіх хворих, що спонукає науковців до подальшого вивчення можливих медикаментозних комбінацій, а також чинників, котрі б надали змогу передбачити ефективність лікарських засобів різних фармакологічних груп в конкретного хворого.

Саме вивченню предикторів розвитку резистентності до терапії, пошукам оптимальної антигіпертензивної медикаментозної комбінації та визначенню її ефективності залежно від активності нейрогуморальної та симпато-адреналової систем у хворих з резистентною АГ присвячена дисертаційна робота М. Ю. Шеремет, що зумовлює її актуальність, сучасність та практичну значущість.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами

Дисертаційне дослідження Шеремет М. Ю. є фрагментом науково-дослідної роботи відділу гіпертонічної хвороби ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України «Клініко-патогенетичні особливості перебігу злоякісної та тяжкої резистентної артеріальної гіпертензії, розробка та удосконалення існуючих технологій лікування» (номер державної реєстрації 0116U000156; терміни виконання 2015-2018 рр.), співвиконавцем котрої була здобувач.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації, їх достовірність

Задля виконання поставленої мети у дисертаційне дослідження було залучено достатню кількість, а саме 152 пацієнти з АГ. Спостереження за хворими загалом тривало 15 місяців.

Після 3-х місяців лікування потрійною фіксованою комбінацією антигіпертензивних препаратів пацієнтів розподіляли на групи згідно з метою роботи: 66 хворих з істинною резистентною АГ, результати обстеження котрих

порівнювали з такими 76 хворими з псевдорезистентністю до антигіпертензивного лікування.

Впродовж подальших 12 місяців пацієнтам, в котрих цільового АТ не було досягнуто, до терапії додавали 4-й препарат, котрий 1 раз на 3 місяці змінювали. За результатами кожного з етапів лікування визначали ефективність призначеного препарату щодо досягнення контролю АТ та чинники, котрі її обумовлюють.

Належна методика вимірювання АТ на усіх етапах дослідження, визначення позаофісного АТ шляхом добового амбулаторного моніторингу, анкетування пацієнтів, призначення на початку дослідження фіксованої медикаментозної комбінації антигіпертензивних засобів забезпечили належну діагностику істинної резистентної АГ, оскільки дозволили вчасно виключити гіпертензію «білого халату» та визначити погану прихильність хворих до лікування.

Чітко розроблена методика наукового дослідження, застосування широкого спектру інструментальних і лабораторних методик, аналіз отриманих даних за допомогою сучасного статистичного апарату, забезпечили достовірність результатів дисертаційної роботи, обґрунтованість її основних положень та висновків, котрі цілком відповідали меті та завданням роботи.

Наукова новизна отриманих результатів дисертаційного дослідження

У дисертаційному дослідженні доповнені наукові дані щодо впливу нейрогуморальних чинників на ефективність терапевтичних заходів, а результати проведеного аналізу дозволили встановити в пацієнтів з істинною резистентною АГ, порівняно з такими з псевдорезистентністю до лікування, зростання вмісту білків гострої фази запалення і прозапальних цитокінів та асоціацію цього зростання з вищою активністю ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

Вперше, при поведені прямого порівняльного аналізу, доведено достовірну та зіставну ефективність спіронолактону або еплеренону, як 4-го компоненту антигіпертензивної терапії в хворих на істинну резистентну АГ, додавання котрих надало змогу досягнути цільового офісного АТ відповідно в 68,2% і 65,2%, амбулаторного – в 48,5% і 46,9% пацієнтів з вихідною резистентністю до лікування.

Вперше встановлено предиктори ефективності препаратів різних фармакологічних груп, як 4-го компоненту антигіпертензивної терапії, зокрема небівололу і моксонідину, а також антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, щодо досягнення цільового АТ в пацієнтів з резистентною АГ.

Практичне значення отриманих результатів дослідження

У дослідженні розроблено прийнятний до застосування у реальній клінічній практиці підхід до верифікації діагнозу резистентної АГ та виключення псевдорезистентності до лікування, котрий поєднує визначення позаофісного АТ, оцінку прихильності пацієнта до терапії та призначення фіксованої потрібної медикаментозної комбінації замість вільного вибору антигіпертензивних засобів.

За даними дисертаційного дослідження, шляхом визначення предикторів ефективності лікування, розроблено підходи до вибору 4-го компоненту антигіпертензивної терапії в пацієнтів з істинною резистентною АГ, а саме встановлено доцільність додавання до фіксованої потрібної медикаментозної комбінації антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів спіронолактону і еплеренону хворим з рівнем альдостерону плазми крові понад 22,8 нг/дл і вихідною альбумінурією понад 29 мг/л, небівололу і моксонідину – пацієнтам з вищою екскрецією метанефринів з добовою сечею та підвищенням ЧСС понад 78 уд. на хв.

Зміст дисертаційної роботи та її завершеність

Дисертаційна робота викладена 172 сторінках друкованого тексту, проілюстрована 30 таблицями і 20 рисунками. Матеріал викладений за традиційною схемою та містить вступ, огляд літератури за темою роботи, дані щодо когорти хворих, залучених у дослідження, його протоколу, методів обстеження і статистичного аналізу, 3 розділів, в котрих представлені результати власного дослідження, розділу з їх заключним аналізом та узагальненням, 7 висновків, 4 практичних рекомендацій, списку використаної літератури, котрий налічує 165 джерел, та 8 сторінок додатків.

У вступі коротко обґрунтовано актуальність обраної теми, наведені мета, задачі дослідження, визначено наукову новизну і практичне значення результатів, що їх отримано, вказані дані щодо особистого внеску дисертанта, відомості стосовно апробації та оприлюднення матеріалів роботи.

В огляді літератури за обраною темою дисертаційного дослідження узагальнено сучасні наукові дані щодо поширеності резистентної АГ, її діагностики, ускладнень, алгоритму обстеження пацієнтів, зокрема методів виключення хибної резистентності. Особливу увагу приділено ймовірним механізмам і причинам формування резистентності до медикаментозного лікування, перспективним напрямкам антигіпертензивної терапії та вибору її можливих складових, котрі спроможні збільшити частоту досягнення оптимального контролю АТ в зазначеній когорті хворих.

У 2-му розділі детально висвітлено клінічну характеристику хворих, залучених у дослідження, надано докладне описання та обґрунтування етапів протоколу дослідження, рандомізації на групи для подальшого аналізу, методології і послідовності проведення інструментального і лабораторного обстеження, схеми призначення медикаментозної терапії, статистичної обробки отриманих результатів.

Третій розділ під назвою «Клінічна характеристика та особливості циркадного ритму артеріального тиску у хворих на резистентну АГ»

підсумовує результати першого етапу дослідження – тримісячного лікування пацієнтів із застосуванням потрібної фіксованої комбінації антигіпертензивних препаратів, за ефективністю котрого пацієнтів розподілили на групи з хибною і істинною резистентною АГ та встановили частоту останньої, котра становила 46%. За даними порівняльного аналізу зазначених груп пацієнтів були вивчені відмінності у клінічній характеристиці пацієнтів обох груп та, за допомогою множинного регресійного аналізу, визначені незалежні предиктори істинної резистентності до антигіпертензивного лікування в пацієнтів з АГ, а саме вихідні швидкість клубочкової фільтрації, середньонічний систолічний АТ за даними добового моніторингу, рівні альдостерону і інтерлейкіну-6. Слід зауважити, що застосування добового амбулаторного моніторингу АТ та визначення прихильності хворих до лікування за допомогою анкетування дозволило виключити такі причини хибної резистентної АГ як гіпертензія «білого халату» та недотримання пацієнтом терапевтичних рекомендацій. Дані дослідження, наведені у цьому розділі, підтверджують вищу ефективність фіксованої потрібної медикаментозної комбінації порівняно з вільним призначенням антигіпертензивних засобів.

У 4-му розділі під назвою «Активність систем нейрогуморальної регуляції АТ та характеристики системного запалення у пацієнтів з резистентною АГ» вивчено низку показників ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпато-адреналової систем, а також активність системного запалення в пацієнтів з істинною і хибною резистентністю до антигіпертензивного лікування з урахуванням рівня офісного та амбулаторного АТ, що надало змогу довести визначальну роль активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у механізмі розвитку резистентної АГ.

П'ятий розділ «Антигіпертензивна ефективність 4-го компоненту терапії у пацієнтів з резистентною АГ» присвячений детальному аналізу ефективності препаратів різних груп, котрі потенційно можна було б додавати до лікування в разі його субоптимального результату, щодо досягнення цільового рівня АТ в хворих на істинну резистентну АГ. У розділі вивчений вплив послідовного

почергового призначення спіронолактону, еплеренону, небівололу та моксонідину, впродовж 3-х місяців кожного, на величину АГ і частоту досягнення його цільового рівня за даними офісного визначення і добового амбулаторного моніторингу, проведений порівняльний аналіз результатів антигіпертензивної терапії зазначеними препаратами, що дозволило встановити перевагу антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів перед лікарськими засобами інших фармакологічних груп та зіставну ефективність спіронолактону і еплеренону у лікуванні резистентної АГ. Аналіз взаємозв'язку між ступенем зниження АГ та вихідними клінічними і лабораторними показниками при застосуванні різних препаратів надав змогу визначити предиктори ефективності кожного з них і сформулювати рекомендації щодо доцільності їхнього призначення у відповідних клінічних ситуаціях.

У 6-му розділі узагальнення отриманих результатів у зіставленні з даними закордонних дослідників дозволяє стверджувати, що запропоновані діагностичні підходи і терапевтичні заходи надають змогу значно підвищити ефективність лікування хворих з резистентною АГ. На підставі даних, викладених у 3-му, 4-му, 5-му і 6-му розділах дисертації, сформульовані 7 висновків та 4 практичні рекомендації, котрі відповідають меті роботи та свідчать про виконання задач, поставлених на початку дослідження.

Повнота викладення основних положень дисертаційної роботи в опублікованих працях

Результати дисертаційної роботи повністю висвітлені у 10 наукових працях, зокрема опубліковані 4 статті у виданнях, включених до переліку наукових фахових видань України, 1 стаття в іноземному виданні. Отримані результати були представлені на наукових форумах, про що свідчать 5 тез, надрукованих у матеріалах міжнародних та Українських наукових конгресів. У авторефераті повністю висвітлені основні положення дисертаційного дослідження.

Недоліки щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи та автореферату

Значних змістовних та структурних недоліків, котрі б вплинули на наукову цінність та практичну значущість, при аналізі дисертаційної роботи виявлено не було. Проте, у огляді наукової літератури за темою роботи та при порівнянні власних результатів з даними попередніх досліджень автор розглядає здебільшого іноземні літературні джерела та приділяє меншу увагу вітчизняним роботам.

При дискусії з дисертантом виникли наступні питання:

1. Чим, на Вашу думку, зумовлене зниження варіабельності артеріального тиску під час призначення еплеренону та відсутність такої в разі лікування іншими препаратами?
2. Чи не може бути погана прихильність до лікування частини пацієнтів після залучення їх у дослідження свідченням псевдорезистентності до антигіпертензивної терапії?

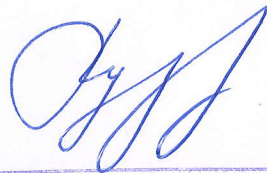
Висновок

Дисертаційна робота Шеремет Марини Юріївни «Нейрогуморальні предиктори ефективності антигіпертензивної терапії у пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією», виконана в ДУ«ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» на базі відділу гіпертонічної хвороби, під керівництвом д. мед. н. Л. А. Міщенко представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 - кардіологія, є завершеною, самостійною науковою роботою, котра вирішує важливе наукове і практичне завдання щодо верифікації діагнозу істинної резистентної АГ та цілеспрямованого вибору 4-го компоненту антигіпертензивної терапії в таких хворих шляхом урахуванням вихідної величини показників активності нейрогуморальної, симпато-адреналової систем та системного запалення.

Зважаючи на актуальність, наукову новизну, практичну значущість отриманих результатів дисертаційна робота «Нейрогуморальні предиктори ефективності антигіпертензивної терапії пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією» відповідає всім вимогам постанови Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року № 567 «Про порядок присудження наукових ступенів» (у чинній редакції, згідно з Постановами Кабінету Міністрів № 656 від 19.08.2015 р. та №1159 від 30.12.2015 р.) до кандидатських дисертацій, а дисертант М. Ю. Шермет заслуговує на присудження звання кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

Офіційний опонент:

доктор медичних наук,
професор кафедри
внутрішньої медицини № 2
Національного медичного університету
імені О. О. Богомольця



Ю. В. Руденко

