

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України Целуйко Віри Йосипівни на дисертаційну роботу Руденко Юлії Володимирівни «Клініко-патогенетичне обґрунтування підходів до оптимізації контролю офісного і домашнього артеріального тиску та зниження його варіабельності в хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією» подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія

Актуальність теми

Серцево-судинні захворювання у 2014 році складали понад 67% у структурі смертності населення України, що суттєво перевищує подібні показники в інших європейських країнах. Внесок артеріальної гіпертензії (АГ) у цю сумну статистику серед усіх чинників ризику є найбільшим, оскільки саме вона обумовлює розвиток небезпечних ускладнень, що наражають пацієнтів на ризик смерті і інвалідності. Сучасні рекомендації з лікування хворих з АГ наголошують на беззаперечної значущості адекватного контролю артеріального (АТ) для зменшення ймовірності розвитку інфаркту, інсульту та ураженню інших органів-мішеней. На жаль, в той час як дані наукових досліджень доводять ефективність сучасних медикаментозних антигіпертензивних засобів у переважній більшості хворих, в умовах реальної практики частота досягнення цільового АТ в українських пацієнтів є не більшою за 15-20%, а в інших країнах становить у середньому 50%. Вочевидь існує нагальна потреба у розробленні практично спрямованих комплексних програм з оптимізації лікування АГ у первинній ланці охорони здоров'я, котрі забезпечили б високу вмотивованість лікарів до повсякденного застосування сучасних положень з лікування АГ, а самих пацієнтів – до дотримання рекомендацій наданих лікарем.

Дисертація Руденко Ю. В, метою якої було розроблення організаційних

і методичних засад саме такої програми лікування АГ, котра включає антигіпертензивне лікування за принципом покрокового алгоритму та заохочення пацієнтів до систематичного самостійного домашнього контролю АТ, спрямована на вирішення дійсно актуальної і вкрай важливої проблеми сучасної кардіології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Виконання дисертації Руденко Ю. В відбувалось у межах планової науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «Новітні технології медикаментозної та хірургічної профілактики інсульту та серцево-судинних ускладнень у хворих на артеріальну гіпертензію та з атеросклеротичними ураженнями різних судинних басейнів» (№ держреєстрації 0114U000509), у котрій здобувач була співвиконавцем.

Наукова новизна отриманих даних

Автором роботи вперше вивчено поширеність ймовірно резистентної АГ серед амбулаторних хворих з неускладненою АГ в м. Києві, проведений аналіз причин низької ефективності антигіпертензивної терапії, котру їм призначали до дослідження. Було обґрунтовано, що внаслідок високого рівня серцево-судинного ризику зазначена група пацієнтів потребує особливої уваги з боку системи охорони здоров'я. Вперше доведено, що застосування комплексного підходу до лікування надає змогу адекватно контролювати рівень АТ в понад 73% таких хворих. Також вперше встановлено, що частота істинної резистентності до антигіпертензивного лікування серед них є не вищою за 10%.

Розроблена і успішно апробована на практиці комплексна програма з оптимізації лікування АГ, котра складалась з антигіпертензивного лікування із призначенням медикаментозних засобів за принципом покрокового алгоритму та систематичним визначення позаофісного АТ у домашніх умовах самими пацієнтами та виявилась в більш ніж 80% хворих.

Завдяки високому методичному рівню оцінювання домашнього АТ

вперше вивчено чинники, незалежно пов'язані з масковою неконтрольованою АГ при тривалому лікуванні, і також вперше встановлено, що, попри стійкість цього феномену в понад третини хворих, застосування розробленого комплексу заходів дозволяє за 6 місяців вдвічі зменшити її частоту серед пацієнтів з цільовим офісним АТ.

Вперше доведено, що попри однакову прихильність до лікування домашній АТ в чоловіків молодших 60 років залишається вищим, частота маскової гіпертензії більшою порівняно з хворими інших гендерних та вікових груп.

У дисертаційній роботі вперше доведено, що зниження офісного і домашнього АТ в пацієнтів з неускладненою АГ під впливом комбінації антигіпертензивних засобів (інгібітора ангіотезинперетворювального ферменту і блокатора кальцієвих каналів) супроводжується також зменшенням варіабельності домашнього АТ, однак в пацієнтів з високою початковою варіабельністю ефективність лікування, щодо контролю домашнього АТ є кращою, а частота феномену маскової гіпертензії меншою.

Практичне значення отриманих результатів

У роботі обґрунтовано і розроблено практично спрямовану комплексну програму оптимізації контролю офісного і позаофісного АТ та доведено її ефективність при тривалому практичному застосуванні щодо досягнення рекомендованого рівня офісного і домашнього АТ в більш ніж 80% пацієнтів, зменшення частоти маскової неконтрольованої гіпертензії, а також зниження варіабельності домашнього тиску.

Докладний аналіз феномену маскової неконтрольованої гіпертензії дозволив визначити когорти пацієнтів, серед котрих цей фенотип АГ є найбільш поширеним і котрі, відповідно, найбільше потребують систематичного контролю позаофісного АТ, зокрема чоловіки молодші за 60 років та пацієнти з «високим нормальним» офісним АТ. Обґрунтовано рекомендацію щодо необхідності діагностувати масковану гіпертензію за даними ранкового вимірювання домашнього АТ.

Особливо важливими, з огляду на розбіжності у сучасних рекомендаціях щодо методології визначення середнього рівня АТ у домашніх умовах, є отримані дані стосовно оптимальної тривалості вимірювання та врахування результатів першого дня вимірювань для належної оцінки ефективності антигіпертензивної терапії впродовж тривалого періоду лікування та діагностики фенотипів АТ у реальній клінічній практиці.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Основні положення роботи сформульовані на підставі даних тривалого проспективного спостереження за достатньою кількістю пацієнтів з неускладненою АГ: усього до дослідження залучили 501 хворого, з котрих 443 його завершили через 6 місяців. Дизайн дослідження та розподіл пацієнтів на групи для аналізу результатів антигіпертензивної терапії відповідають його меті та завданням.

У роботі були використані сучасні методи інструментального обстеження пацієнтів: добовий амбулаторний моніторинг АТ, доплерехокардіографія з тканевою доплерографією, апіланційна тонометрія. Визначення АТ офісного і домашнього АТ проводили на належному методичному рівні осцилометричними приладами. Рівень серцево-судинного ризику в пацієнтів визначали за Фремінгемською шкалою, а прихильності до лікування за допомогою анкети X. Girerd, котра містить 6 запитань. Статистичний аналіз даних проведено за допомогою сучасних прикладних програм.

Таким чином, достатня кількість спостережень, використані високоінформативні методи дослідження, статистичного і математичного аналізу дозволили автору зробити достовірні, цілком обґрунтовані наукові положення, висновки і практичні рекомендації, котрі відповідають меті і задачам дослідження.

Оцінка змісту дисертації та її завершеності

Структура дисертаційної роботи відповідає класичній схемі та включає вступ, огляд літератури, розділ, присвячений описанню матеріалу та методів дослідження, 8-ми розділів власних наукових досліджень, розділу з аналізом та узагальненням отриманих результатів, висновків, практичних рекомендації та списку літературних джерел, у котрий включено 412 найменувань (10 кирилицею, 402 латиницею). Текст дисертації викладено українською мовою на 383 сторінках, наукові положення доповнено 129 таблицями і 46 рисунками. Виконана робота відповідає спеціальності «кардіологія – 14.01.11». Обсяг і структура дисертації та автореферату відповідають вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567. Дані кандидатської дисертації здобувача не були використані при написанні докторської дисертації.

Аналіз розділів дисертації, їх наукова новизна та практичне значення

У вступі доведено актуальність теми дослідження, зазначений зв'язок з науково-дослідною роботою кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, представлені мета, задачі дослідження, об'єкт, предмет і методи дослідження, сформульовані наукова новизна і практичне значення роботи, особистий внесок здобувача, наданий перелік наукових форумів, де були апробовані результати роботи, а також зазначено кількість публікацій.

У огляді літератури систематизовано наукові дані щодо значущості проблеми оптимального контролю АГ у реальному житті, рівень котрого, на відміну від рандомізованих клінічних досліджень, результати яких наведено в огляді, є дуже низьким, особливо в нашій країні. Особливу увагу приділено перевагам домашнього вимірювання АТ, як доступного і ефективного способу його оцінки поза офісом. В той же час, зазначено проблеми, котрі належить вирішити для того, щоб мати змогу рекомендувати самостійне вимірювання тиску хворими для рутинного застосування.

Розділ «Матеріал і методи дослідження» містить клінічну характеристику пацієнтів з неускладненою АТ, критерії залучення та незалучення у дослідження, розподіл пацієнтів на групи для вирішення поставлених задач. Наведено повну характеристику спрощеного покрокового алгоритму лікування, якій застосовували у роботі. Надана характеристика. Описані обрані методи дослідження, математичного аналізу і статистичної обробки даних.

У розділі 3 докладно проаналізовано особливості антигіпертензивної терапії, яку до залучення у дослідження отримували понад 80% хворих, зокрема в пацієнтів з так званою ймовірно резистентною АГ. Визначено рівень серцево-судинного ризику та причини незадовільного результату лікування, серед яких були недотримання лікарями рекомендацій щодо кількості і дозування антигіпертензивних засобів та низька прихильність пацієнтів до лікування.

В розділі 4 висвітлено результати впровадження програми з оптимізації контролю АТ в практику. За наведеними даними такий підхід забезпечив досягнення цільового офісного АТ в понад 80% пацієнтів залучених до дослідження, 67% хворих із цукровим діабетом.

Розділ 5 присвячено вивченню результатів покрокового алгоритмізованого лікування в хворих з неефективною попередньою терапією зокрема в пацієнтів з вихідною ймовірно резистентною АГ. Доведено, що не більш ніж 10% таких хворих належать до групи справжньої резистентної АГ, а в понад 70% з них зростання прихильності до лікування та покрокова інтенсифікація антигіпертензивної терапії відповідно до розробленого алгоритму забезпечують належний контроль офісного АТ.

У розділі 6 із використанням багатofакторного лінійного регресійного аналізу досліджено незалежні чинники, котрі асоціюються із контролем офісного і домашнього АТ та визначено причини неефективності терапії в пацієнтів, котрі не досягли цільового офісного АТ.

Розділ 7 присвячено докладному вивченню динаміки зниження домашнього АТ у порівнянні з офісним впродовж 6 місяців дослідження та визначені відмінності у ефективності контролю офісного і позаофісного АТ.

Доведено однаково високу ефективність запропонованого лікування щодо зниження як ранкового, так і вечірнього домашнього АТ. Оцінений вплив антигіпертензивної терапії, призначеної за покроковим алгоритмом на варіабельність домашнього АТ та встановлено, що вона дозволяє суттєво знизити варіабельність. Проведений порівняльний аналіз результатів лікування в групах хворих з різною варіабельністю домашнього АТ на першому тижні лікування.

Розділ 8 містить відомості щодо поширеності феномену маскованої неконтрольованої гіпертензії в пацієнтів, котрі досягнули цільового офісного АТ після призначення антигіпертензивної терапії, чинників, котрі асоціюються з цим фенотипом АГ та можливості зменшити його частоту шляхом застосування розробленого алгоритму лікування.

У розділі 9 оцінено діагностичну цінність домашнього вимірювання АТ у зіставленні з офісним і амбулаторним добовим моніторингом. Вивчено прийнятність різних режимів визначення середнього рівня домашнього АТ для оптимального оцінювання результатів тривалої антигіпертензивної терапії та діагностики різних фенотипів АГ.

В розділі 10 були вивчені структурно-функціональні показники лівого шлуночка та вплив на них алгоритмізованої антигіпертензивної терапії.

У розділі 11 дисертації автор детально і послідовно обговорює та підсумовує отримані результати, спираючись на наукові роботи інших дослідників. На підставі такого аналізу Руденко Ю. В. сформульовано 11 достатньо обґрунтованих висновків і 5 практичних рекомендацій у відповідності з заявленою метою і поставленими задачами.

Отже, дисертаційна робота є завершеною самостійною науковою працею. У авторефераті повністю викладені основні положення дисертації

Повнота викладення основних положень дисертації в опублікованих працях

Результати дисертаційного дослідження із належною повнотою представлені у 22 статтях, зокрема 21 у фахових виданнях, включених до міжнародних наукометричних баз та у 8 тезах у іноземних наукових

виданнях англійською мовою. Апробація отриманих даних відбулась під час виступів на наукових конгресах в Україні та за кордоном.

Недоліки, зауваження і побажання

З огляду на високий рівень виконання та спрямованість на потреби реальної клінічної практики робота заслуговує на позитивну оцінку. Принципових зауважень до дисертації, автореферату і їхньому оформленню немає. Проте, хотілось би зауважити, що у огляді літератури та при обговоренні результатів роботи автор посиляється здебільшого на іноземні джерела. Слід було б приділити більшу увагу вітчизняним роботам. Втім, це не зменшує наукової і практичної цінності дисертації.

Крім того, в роботі зустрічаються визначення, які не є загальноприйнятим, як то «фастінгова» гіперглікемія. Викликає зауваження і фраза у дизайні дослідження на сторінці 65: «Від початку (1-й крок) усім хворим призначали фіксовану комбінацію амлодипіну і периндоприлу (Бі-Престаріум виробництва «Servier», Франція) у дозі 5/5, 5/10, 10/5 або 10/10 мг 1 раз на добу за рішенням лікаря, а також статини і ацетилсаліцилову кислоту, в разі відсутності протипоказів». Складається враження, що усім хворим призначався аспірин, ефективність якого у первинній профілактиці не доведена.

На мою думку, дисертаційна робота б виграла ще більше, якщо б результати багатофакторного лінійного регресійного аналізу (які приведені у роботі), були б представлені також у вигляді проценту вкладу кожного з незалежних чинників, що визначають наявність маскованої неконтрольованої гіпертензії.

Втім, всі ці зауваження є непринциповими, не зменшують наукової і практичної цінності дисертації і скоріше носять характер побажань.

До дисертанта виникли запитання:

1. Сучасні рекомендації по лікуванні АГ при виборі терапії передбачають обов'язкове урахування віку, наявності супутньої патології, наприклад ішемічної хвороби серця, хронічної хвороби нирок. Чи враховували Ви

це при розробленні алгоритму лікування та плануванні дизайну дослідження?

2. Серед хворих, котрих ви залучили у дослідження були пацієнти з ішемічною хворобою серця, чи призначали ви їм бета-адреноблокатори, в якому відсотку і як це впливало на результати лікування?
3. Чи були вами виявлені відмінності у ефективності антигіпертензивної терапії, залежно від вікового чиннику?
4. Чи виявили Ви позитивну динаміку щодо органів мішеней за умови нормалізації артеріального тиску?

Висновок

Дисертаційна робота Ю. В. Руденко «Клініко-патогенетичне обґрунтування підходів до оптимізації контролю офісного і домашнього артеріального тиску та зниження його варіабельності в хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією», яка подана до захисту в спеціалізовану раду Д 26.616.01 на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія, є завершеною науковою працею, у котрій представлено і обґрунтовано ефективний комплекс заходів для вирішення актуальної проблеми сучасної кардіології – досягнення оптимального контролю офісного і домашнього АТ та зниження варіабельності останнього в пацієнтів з неускладненою АГ включно із алгоритмом антигіпертензивної терапії, прийнятним для застосування у реальній клінічній практиці, та залученням пацієнтів до самостійного вимірювання АТ.

Таким чином, представлена робота за методичним рівнем проведених досліджень, науковою новизною отриманих результатів і їхньою практичною значущістю, обґрунтованістю висновків і практичних рекомендації відповідає вимогам, що висуваються до докторських дисертацій у «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженому постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567, а Руденко Ю. В., заслуговує на

присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – «кардіологія».

Офіційний опонент,
завідувач кафедри
кардіології та функціональної діагностики
Харківської медичної академії
післядипломної освіти МОЗ України,
доктор медичних наук, професор



В. Й Целуйко