

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету, доктора

медичних наук, професора

ІЛАЩУК ТЕТЯНИ ОЛЕКСАНДРІВНИ

на дисертаційну роботу

БОНДАРЧУКА СЕРГІЯ АНАТОЛІЙОВИЧА

«Модифікуючий вплив фіксованої комбінованої антигіпертензивної

терапії антагоністу кальція (амлодипін) з блокаторами ренін-

ангіотензинової системи (лізіноприл, валсартан) на клініко-

гемодинамічний стан хворих на артеріальну гіпертензію та ІХС,

постінфарктний кардіосклероз»,

представлену до захисту у разову спеціалізовану Вчену раду ДФ 26.613.137

Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика

МОЗ України для розгляду та проведення разового захисту дисертації на

здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань – 22 «Охорона

здоров'я», за спеціальністю – 222 «Медицина»

Ступінь актуальності обраної теми

Хвороби системи кровообігу у розвинених країнах світу за показниками медико-соціального навантаження вийшли на перше місце. Україна є одним із лідерів по смертності від ішемічної хвороби серця (ІХС) серед країн Європи. Ця проблема є однією з провідних в цілому в медичній галузі та зумовила спрямування значних зусиль медиків-науковців, фінансових ресурсів всіх держав на її вивчення, профілактику та лікування. Домінуючими серед хвороб серцево-судинної системи є ІХС, артеріальна гіпертензія (АГ) та різні ускладнення від них. Поєднання вказаних патологій - сучасна медична та соціально-економічна проблема для нашої держави, яка потребує інтенсивного контролю та пошуку нових шляхів її вирішення.

Значні успіхи в розробці нових технологій лікування зазначених недуг, створення для цього численних лікарських засобів призвели до скорочення тривалості стаціонарних етапів лікування, покращення ближніх і віддалених результатів терапії, якості життя пацієнтів. Однак це ще є недостатнім, оскільки ущерб від цих хвороб для світової популяції залишається дуже значним. Зростаючі темпи життя та відхилення в руховому і харчовому режимі сучасної людини, негативний екологічний вплив на стан здоров'я людської популяції глобального характеру, все ще поширені шкідливі звички сприятимуть подальшій поширеності серцево-судинних захворювань, зміні патоморфозу при їх тривалому перебізі.

В ході багатоцентрових міжнародних досліджень із вивчення АГ у сполученні з ІХС виявлено ряд проблем, які пов'язані з недосконалістю діагностики та недостатнім вивченням модифікуючого впливу окремих комбінацій, що використовуються при лікуванні наведених нозологій. Окрім того, досі недостатньо визначено перебіг та прогноз у цієї групи хворих, не розроблено об'єктивних клініко-діагностичних критеріїв розвитку ускладнень,

залишаються невирішеними проблеми вибору патогенетично обґрунтованих методів лікування АГ у сполученні з ІХС. Розробка цього напрямку дозволить вжити заходів вторинної профілактики та прогнозувати перебіг АГ у сполученні з ІХС, своєчасно призначати хворим додаткові медикаментозні методи лікування. Подальше вивчення цієї проблеми сприятиме зниженню смертності від ускладнень ІХС та АГ і покращанню показників здоров'я населення України.

Вирішенню цих найважливіших питань і була присвячена робота, що представлена до захисту, і це свідчить про актуальність проведеного дослідження.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Викладені в роботі наукові положення, висновки і практичні рекомендації чітко сформульовані, базуються на статистично достовірних даних, містять вперше встановлені та вдосконалені, уточнені важливі наукові узагальнення, логічно підсумовують проведені дослідження.

Використані стандартні терапевтичні підходи, які співставлені за результатами згідно клінічної стратифікації хворих й проаналізовані з обґрунтуванням диференційованих підходів з включенням принципів доказової медицини.

Застосовані в дисертації методи дослідження: загальноклінічні (анамнез захворювання, скарги, об'єктивне обстеження, клінічне спостереження за хворими на АГ з ІХС, постінфарктний кардіосклероз (ПШК) впродовж року, в тому числі за розвитком летальних виходів, таких як гострий інфаркт міокарда (ІМ) та повторних ІМ, динамікою процесів ремоделювання серця та периферійних артерій і станом центральної та периферійної гемодинаміки); інструментальних: добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ); двохвимірна ЕхоКГ з доплерівською оцінкою центральної гемодинаміки та стану міокардіальної функції; дуплексне сканування екстракраніальних артерій з оцінкою ремоделювання та гемодинаміки загальної сонної артерії, тест з 6-хвилинною ходьбою; статистичні методи, в повному обсязі об'єктивні, високоінформативні та адекватні до поставлених завдань.

Наукові результати дослідження висвітлені у 10 наукових працях, у тому числі: 4 статті у фахових вітчизняних виданнях, із них 2 статті - у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 2 статті – в журналах, проіндексованих у базах даних Web of Science та 6 тезисних доповідей (4 з них на міжнародних науково-практичних конференціях).

Дисертаційна робота виконана згідно з планом наукових робіт кафедри кардіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика «Запобігання надсмертності хворих високого кардіоваскулярного ризику шляхом модифікації заходів первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань», термін виконання – 2016 - 2024 рр. ІПТ0116U007635. Здобувач є одним із співвиконавців цієї роботи.

Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях

Дисертантом вперше проведене спостереження тривалістю 1 рік за пацієнтами з АГ у поєднанні з ІХС, ПМК на тлі лікування з використанням фіксованої комбінації антагоністів кальцію (АК) з блокаторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Доповнено данні про динаміку показників офісного вимірювання артеріального тиску (АТ) і показників добового моніторування АТ у пацієнтів віком ≤ 65 років та встановлено більший відсоток пацієнтів із досягнутим цільовим рівнем АТ менше ніж 130/80 мм рт. ст., у групі, що отримувала амлодипін із ІАПФ лізиноприлом. Також вперше доведено, що призначення фіксованої комбінації амлодипіну та лізиноприлу було ефективнішим щодо впливу на діастолічну функцію ЛШ (достовірно зменшилися відповідні показники ЕхоКГ: E/A, E/E' та ІО ЛП) порівняно з даними групи пацієнтів, які отримували амлодипін і БРА валсартан. Окрім того, під час аналізу показників морфофункціонального стану екстракраніальних артерій дисертантом вперше встановлено, що призначення обох фіксованих комбінацій сприяло зменшенню товщини комплексу інтима-медіа, а також зниженню швидкості PSV, RI. Вперше продемонстровано, що призначення фіксованої комбінації амлодипіну з лізиноприлом ефективніше щодо регресу атеросклеротичного ураження загальної та внутрішньої сонної артерії.

Усе вищеперераховане вказує на безумовну наукову новизну представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень.

Всі отримані дисертантом наукові данні в повному обсязі викладені та оприлюднені в опублікованих працях.

Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Основні положення дисертації отримані завдяки чітко сформованим етапам виконання роботи та визначеній відповідно до завдань достатній кількості пацієнтів, яким було проведено діагностично-лікувальний комплекс заходів. Впродовж 1 року дисертантом проведено комплексне обстеження та динамічне спостереження за 108 пацієнтами з ІХС, ПМК та АГ. Було сформовано дві групи пацієнтів: перша група – 50 хворих на ІХС, ПМК, АГ, які на тлі базисної терапії отримували фіксовану комбінацію амлодипіну з лізиноприлом; друга група – 58 хворих на ІХС, ПМК, АГ, яким призначено базисну терапію та фіксовану комбінацію амлодипіну з валсартаном.

Принцип формування груп дослідження дозволив встановити переваги запропонованих рекомендацій на основі аналізу використаних клінічних та інструментальних методів дослідження.

Наукові положення, висновки та рекомендації, що отримані автором, ґрунтуються на результатах статистичної обробки та забезпечують високий науковий рівень обґрунтованості, достовірності та аргументованості висновків

та практичних рекомендацій.

Комісією з питань етики НУОЗ України імені П.Л.Шупика (Протокол засідання комісії з питань етики №1 від 03.01.2017р.) засвідчено, що проведені дослідження не суперечать основним міжнародним біоетичним та правовим нормам Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину та відповідних Законів України.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Для вирішення поставлених у роботі завдань, дисертантом вибрано сучасні та адекватні високоінформативні клінічні, інструментальні, статистичні методи дослідження.

Тому, вважаю, що успішне вирішення всіх запланованих наукових завдань роботи - це послідовна реалізація комплексу методологічних підходів через чітко визначені об'єкт та предмет дослідження, високу інформативність використаних методів дослідження, взаємопов'язаних мети та завдань, та у відповідності до них, отриманих висновків та практичних рекомендацій.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Встановлені здобувачем наукові положення мають важливе значення для кардіології, зокрема, напрямку підвищення ефективності лікування хворих на ІХС, ПМК із супутньою АГ шляхом оптимізації методів фармакологічної корекції клініко-гемодинамічних ускладнень у пацієнтів обраної категорії за допомогою фіксованої комбінованої терапії АК з блокаторами РААС.

Практичне значення даного дисертаційного дослідження полягає у оптимізації лікування з метою покращення якості життя та віддаленого прогнозу у хворих на АГ з ІХС, ПМК із застосуванням фіксованої комбінації АК (амлодипін) та ІАПФ (лізиноприл) в дозі 10-20 мг/добу, що дозволяє збільшити відсоток пацієнтів, які досягли цільового рівня АТ, ефективного відновлення міокардіальної функції, впливу на структурні та функціональні показники серця й екстракраніальні відділи брахіоцефальних артерій та зменшення подальших ризиків виникнення повторних коронарних подій.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Дисертаційна робота написана гарною українською мовою, на 129 сторінках машинописного тексту (93 сторінок основного тексту), ілюстрована 15 таблицями, 13 рисунками. Дисертація побудована за класичною схемою: складається з анотації, вступу, огляду наукової літератури, опису матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 114 джерел, із них 2 кирилицею та 112 - латиною, а також додатків.

У всій роботі прослідковується логічне викладення матеріалів дослідження, що вказує на здатність дисертанта до системного аналізу.

У вступі автором послідовно і логічно, обґрунтовано актуальність вибраної теми, чітко і конкретно сформульовано мету і завдання дослідження, показано новизну та практичну значимість та впровадження результатів дослідження в практику.

У першому розділі, присвяченому огляду літератури, автор акцентує увагу на наявності невирішеної проблеми стосовно покращення якості життя пацієнтів на ІХС із супутньою АГ серед хворих, які перенесли інфаркт міокарда та невизначеності щодо оптимального цільового рівня АТ у пацієнтів з АГ та ІХС, особливо відносно теорії про існування при ІХС J-подібної кривої для зв'язку між досягнутим рівнем АТ і частотою серцево-судинних подій. Дисертант демонструє перспективність застосування фіксованих комбінацій, як засобів для підвищення ефективності лікування таких пацієнтів. Розділ написаний чітко і логічно, а відбір літературних джерел та їх аналіз свідчить про широку професійну ерудицію та наукову зрілість дисертанта. Слід зазначити, що здобувачем проаналізовано в більшій мірі сучасні іноземні англомовні літературні джерела.

Розділ «Матеріали і методи дослідження» складається з двох підрозділів. У першому - наведено загальну характеристику дослідження, що включає етапи дослідження, розподіл на групи та їхню характеристику, критерії включення, виключення. Другий підрозділ присвячений використаним матеріалам і методам дослідження з детальним описом використаних клінічних, інструментальних і статистичних методик.

Третій розділ наукової роботи присвячений вивченню впливу фіксованої комбінації амлодипіну з лізіноприлом або валсартаном на клінічний перебіг захворювань у пацієнтів з АГ, ІХС, ПМК. У розділі представлено результати клінічного перебігу, особливостей толерантності до фізичних навантажень, прихильності до терапії залежно від призначеної для лікування АТ фіксованої комбінації. Розділ містить 7 таблиць, ілюстрований 4 рисунками.

У четвертому розділі автор зосереджується на вивченні впливу та порівнянні ефективності фіксованої комбінації амлодипіну з лізіноприлом або з валсартаном щодо контролю АТ та впливу на комбіновану кінцеву точку у пацієнтів з АГ, ІХС, ПМК. Дисертант демонструє, що відсоток пацієнтів, які досягли цільового рівня АТ серед осіб віком ≤ 65 років був вищим серед осіб, які приймали амлодипін з лізіноприлом впродовж 12 місяців спостереження. Теж саме стосувалося й аналізу кінцевих точок: був доведений позитивний вплив на прогноз фіксованої комбінації амлодипін з лізіноприлом.

П'ятий розділ, присвячений оцінці впливу фіксованої комбінації амлодипіну з лізіноприлом або з валсартаном на внутрішньосерцеву гемодинаміку та судини у пацієнтів з АГ, ІХС, ПМК. Автор демонструє, що призначення фіксованої комбінації амлодипіну з лізіноприлом або з валсартаном ефективно щодо зворотного розвитку гіпертрофії лівого шлуночка, при перевазі фіксованої комбінації амлодипіну з іАПФ лізіноприлом щодо впливу на діастолічну функцію ЛШ та щодо регресу атеросклеротичного ураження загальної та внутрішньої сонної артерії.

«Аналіз і узагальнення результатів дослідження» є свідченням, що роботу виконав науковець, клініцист сучасного рівня із здатністю ретельно аналізувати власну наукову продукцію у світлі сучасних досягнень світової кардіології і впевнено пропонувати її до впровадження в науку і практику. На підставі ретельно виконаного огляду літератури дано пояснення змін аналізованих параметрів, встановлено їх взаємозв'язки між собою, логічно науково обґрунтовано індивідуальне бачення тих суперечливих питань, які стосуються досліджуваної проблеми.

Висновки й практичні рекомендації впливають із проведених досліджень, відповідають меті і завданням, сформульовані досить пристойно. Використання сучасних методів клініко-інструментального, лабораторного обстеження роблять висновки автора вагомими і переконливими.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Результати дослідження впроваджено в практику роботи ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д.Стражеска НАМН України (затв. 11.09.2023), терапевтичного відділення Київської міської клінічної лікарні №4 (затв. 05.09.2023), що підтверджено актами впровадження. Матеріали роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрі кардіології НУОЗУ імені П.Л. Шупика (затв. 04.09.2023), кафедрі пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету (затв. 15.09.2023), кафедрі фізичної та реабілітаційної медицини Івано-Франківського національного медичного університету (затв. 28.09.2023).

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Унікальність дисертаційної роботи Бондарчука Сергія Анатолійовича станом на 26 вересня 2023 року становить 90,7%. Порушень академічної доброчесності не виявлено (Експертний висновок про перевірку на наявність академічного плагіату за підписом проректора з наукової роботи, професорки Савичук Н.О. від 26.09.2023 р).

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до Здобувача

Під час роботи над дисертацією Бондарчука Сергія Анатолійовича виникли деякі зауваження до оформлення роботи, які не мають суттєвого значення та не зменшують її цінності, зокрема:

1. У роботі наявні окремі фразеологічні та стилістичні неточності, але вони не впливають на сутність отриманих результатів та текстовий виклад дослідницьких матеріалів за темою.
2. Окремі таблиці, що містяться в розділі власних результатів, є досить обширними та переповненими цифрами, що дещо ускладнює їх сприйняття.

3. Результати дослідження досить широко впроваджені в роботу профільних відділень практичної охорони здоров'я, що підтверджується рядом актів впроваджень. Однак, є доцільним більш широке використання даних дисертації в навчально-педагогічному процесі.

У порядку наукової дискусії хотілося б почути відповіді на такі запитання:

1. У дисертаційній роботі вказано, що середні показники тиску не відрізнялися в групах дослідження, на підставі яких даних ви вважаєте, що фіксована комбінація БКК/ІАПФ (амлодипін з лізіноприлом) ефективніша у зниженні АТ, ніж БКК/БРА (амлодипін з валсартаном)?
2. У роботі встановлено, що лінійні та волюмометричні вимірювання лівого шлуночка, індекс маси міокарда лівого шлуночка, індекс обсягу лівого передсердя зменшилися на фоні призначення фіксованої комбінації препаратів в обох групах через 12 місяців. Як ви можете це пояснити?
3. Як отримані результати можуть вплинути на практику лікування АГ?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Бондарчука Сергія Анатолійовича на тему: «Модифікуючий вплив фіксованої комбінованої антигіпертензивної терапії антагоністу кальція (амлодипін) з блокаторами ренін-ангіотензинової системи (лізіноприл, валсартан) на клініко-гемодинамічний стан хворих на артеріальну гіпертензію та ІХС, постінфарктний кардіосклероз», що представлена на здобуття ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я», 222 - «Медицина», є завершеною, самостійною науково-дослідною роботою, - що завдяки досягнутій науковій новизні, теоретичному та практичному значенню вирішує важливе завдання - Підвищення ефективності лікування хворих на ІХС. пк із супутньою АГ шляхом оптимізації методів фармакологічної корекції клініко-гемодинамічних ускладнень у пацієнтів обраної категорії за допомогою фіксованої комбінованої терапії АК з блокаторами РААС.

Дисертаційна робота за актуальністю теми, науковою новизною, обсягом дослідження, методологічною побудовою, достовірністю висновків та положень, науково-практичним та теоретичним значенням цілком відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. N44 щодо здобуття ступеня доктора філософії та вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 N 40, а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 - «Медицина».

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри пропедевтики
внутрішніх хвороб Буковинського
державного медичного університету
МОЗ України,
доктор медичних наук, професор



T. G. Iashuk

Тетяна ІЛАЗУК

Підпис *T. G. Iashuk*
засв.
Начальник відділу кадрів
Буковинського державного медичного університету

Тетяна Ілещук