

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, Копиці Миколи Павловича  
на дисертаційну роботу Мальцевої Марії Сергіївни

“Прогностичне значення тривалості інтервалу QTc у медикаментозному  
менеджменті пацієнтів після імплантації електрокардіостимуляторів та  
кардіоресинхронізуючих пристроїв”, представленої на здобуття наукового  
ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія

### *Актуальність наукового дослідження*

Число імплантацій електрокардіостимуляторів (ЕКС) і  
кардіоресинхронізуючих пристроїв (CRT) постійно збільшується в усьому світі,  
в тому числі і в Україні, де воно досягло 150 імплантації на мільйон населення  
на рік за даними EHRA White Book 2014.

За різними джерелами вона як поліпшує захворюваність, якість життя  
пацієнтів, частоту їх подальших госпіталізацій, смертність, так не впливає чи  
навіть погіршує ці показники. Ці дані, найбільш вірогідно, обумовлені тим, що  
більшість пацієнтів мають супутню кардіоваскулярну патологію і патологію  
обумовлену ЕКС, таку як ЕКС-індуковані аритмії і синдром ЕКС. Все це  
говорить про необхідність постійного контролю і терапевтичного менеджменту  
пацієнтів з постійною електрокардіостимуляцією.

Однаковий підхід до лікування пацієнтів з ЕКС на сьогодні залишається  
актуальним, однак вже цілий ряд досліджень показав, що застосування різних  
груп препаратів має мати свої особливості.

Серед інших факторів, що вимагають індивідуалізації медикаментозної  
терапії, важливе місце займає вихід тривалості інтервалу QTc за межі  
фізіологічної норми, що відображає тривалість електричної систоли серця.  
Подовшення його асоціюється з цілою низкою захворювань, але зв'язок  
тривалості інтервалу QTc з медикаментозним менеджментом пацієнтів після  
імплантації ЕКС досі не описаний в літературі.

### *Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами*

Робота пошукувача Мальцевої М.С. виконувалась в межах комплексної науково-дослідної роботи Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України «Терапевтичний супровід пацієнтів з імплантованими електрокардіостимуляторами та кардіоресинхронізуючими пристроями» (№ держреєстрації 0115U005080), та виконано на кафедрі внутрішньої медицини, медичного факультету. Здобувач самостійно провів патентно-інформаційний пошук, сформував групи пацієнтів з подальшим їх обстеженням, приймав участь у статистичній обробці отриманих результатів.

### *Наукова новизна отриманих результатів*

Встановлено, що у 45% пацієнтів з показаннями до імплантації ЕКС і CRT тривалість інтервалу QTc знаходиться в межах фізіологічної норми, у решти 55% подовжена.

Доведено, що початково великі частоти хронічної ішемічної хвороби серця (ХІХС) та її форм, фібриляції передсердь (ФП), хронічної серцевої недостатності (ХСН), більші стадії і ступені артеріальної гіпертензії (АГ), функціональні класи (ФК) ХСН у пацієнтів з подовженням тривалості інтервалу QTc спонтанного ритму, продовжують збільшуватися з імплантацією ЕКС і CRT в гострому і віддаленому етапах спостереження.

Встановлена необхідність автоматичного віднімання артефакту стимулу зі збереженням морфології QRS комплексу для оцінки ЕКГ показників у пацієнтів з ЕКС і CRT та розроблена програма Cardiolab Imp (ХАІ Медика), що має таку функцію.

Показано, що ЕКС подовжує на 6-11% поза незалежності від початкового значення і CRT вкорочує 9-22% початково подовжену тривалість інтервалу QTc, що асоціюється з гіршою динамікою функціональних показників кровообігу в гострому ті віддаленому постімплантаційних періодах.

Встановлено, що пацієнти з подовженням тривалості інтервалу QTc в гострому періоді після імплантації ЕКС вимагають більш частого призначення антикоагулянтів, антиагрегантів та блокаторів бета-адренорецепторів, у віддаленому періоді - інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ), антагоністів рецепторів ангіотензину II, статинів, більших доз антагоністів альдостерону та блокаторів бета-адренорецепторів, і після CRT - великих частот призначення антиагрегантів, статинів, аміодарону, сечогінних препаратів, інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II і наростаючих доз блокаторів бета-адренорецепторів.

Показані, також, прогностично значущі критерії ефективності контролю та медикаментозного менеджменту пацієнтів після імплантації ЕКС з фізіологічної тривалістю інтервалу QTc: ФК ХСН, дози антикоагулянтів і антиагрегантів, блокаторів бета-адренорецепторів; і з подовженим інтервалом QTc: ступені АГ, частки ТП/ФП і ШТ, ФК ХСН, тривалість інтервалу QTc, КДО, дози антикоагулянтів і антиагрегантів, аміодарону, блокаторів бета-адренорецепторів, статинів.

Доведено, що ЕКС і CRT не скасовують, але модифікують медикаментозну терапію з урахуванням, в числі інших факторів, тривалості інтервалу QTc.

### ***Практичне значення отриманих результатів***

Отримані результати щодо впливу тривалості інтервалу QTc на терапевтичний менеджмент пацієнтів після імплантації ЕКС та CRT дозволяють лікарю практичного напрямку удосконалити рівень діагностики, ефективність лікування та профілактики ЕКС-індукованих ускладнень серед цих пацієнтів.

Обґрунтовано необхідність автоматичного віднімання артефакту стимулу для визначення тривалості інтервалу QTc стимульованих комплексів.

Доведено, що імплантація ЕКС дозволяє збільшувати дозування і частоту призначення блокаторів бета-адренорецепторів.

Показано необхідність урахування тривалості інтервалу QTc у веденні пацієнтів після імплантації ЕКС і CRT, а також ефективність більш частого

контролю функціональних показників кровообігу і параметрів стимуляції, велика частота призначення та дози антикоагулянтів та блокаторів бета-адренорецепторів в гострому періоді і сечогінних препаратів, блокаторів бета-адренорецепторів, інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II і статинів у віддаленому постімплантаційному періоді у пацієнтів з подовженням тривалості інтервалу QTc.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в практику лікувальних установ – поліклініку № 24 м. Харкова (терапевтичне відділення № 1, 2), в ГЛПЗ «Центральна клінічна лікарня УЗ» (кардіологічне відділення № 1), ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України» (відділення клініко - інструментальної та ультразвукової діагностики патології внутрішніх органів серцево-судинної системи і мініінвазивних технологій), а також у педагогічний процес кафедри внутрішньої медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна МОН України та кафедри терапії та нефрології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України.

*Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, що сформульовані в дисертації*

В основу роботи покладено дані обстеження і клінічного спостереження 161 пацієнтів з імплантованими ЕКС в різних режимах та CRT (89 чоловіків та 72 жінки) у віці  $68 \pm 13$  (M  $\pm$  sd) років. Всім пацієнтам були імплантовані ЕКС з 2008 до 2014 року, стимуляція проводиться в режимах: VVI (31 пацієнт), VVIR (19 пацієнтів), DDD (49 пацієнтів), DDDR (28 пацієнтів), CRT (34 пацієнта). У клас нормальної тривалості інтервалу QTc увійшли 72 (45%) пацієнта, середній вік  $67 \pm 12$  років (чоловіків - 43, жінок - 29) і в клас подовженої тривалості інтервалу QTc - 89 (55%) пацієнтів, середній вік  $69 \pm 8$  років (чоловіків - 46, жінок - 43).

Дисертантом проаналізовані та інтерпретовані отримані дані, проведено їх співставлення з даними сучасної світової літератури, з урахуванням стану

проблеми на сьогоднішній день. Отримані результати були оброблені сучасними статистичними методами. Виводи та практичні рекомендації логічні та чітко відповідають задачі, меті та змісту роботи.

Таким чином, достатній клінічний матеріал та методологічно вірний розподіл хворих на групи дозволили дисертанту отримати достовірні результати і зробити аргументовані висновки. Рекомендації, що надані в дисертації, є логічним завершенням результатів роботи і можуть використовуватися на етапах надання допомоги таким пацієнтам.

### *Оцінка змісту дисертації та її завершеності*

Дисертаційна робота викладена в традиційному стилі, складається з вступу, огляду літератури, клінічної характеристики хворих та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який включає 182 джерела (10 кирилицею і 172 латиницею). Робота ілюстрована 14 таблицями і 12 малюнками. Основні положення та представлені в дисертації висновки цілком аргументовані, повністю відповідають меті й завданням дослідження, вони логічно випливають із отриманих результатів. Основний зміст і положення дисертації повністю відображені в авторефераті.

В дисертації та авторефераті цілком висвітлені актуальність проблеми, мета та задачі роботи, її наукова новизна та практична значимість. В огляді літератури описані маловивчені аспекти проблеми та необхідність їх подальшого вивчення. Клінічний контингент, застосовані методи дослідження та аналізу результатів повністю представлені та обумовлені метою роботи. Статистична обробка результатів дослідження проведена за допомогою програмних продуктів «Microsoft Excel 2010» та «Statistica 7.0».

Основні результати викладені чітко, логічно та доступно до сприйняття, вдало і наглядно проілюстровані.

Обґрунтовано необхідність автоматичного віднімання артефакту стимулу для визначення тривалості інтервалу  $QTc$  стимульованих комплексів.

Доведено, що імплантація ЕКС дозволяє збільшувати дозування і частоту призначення блокаторів бета-адренорецепторів.

Показано необхідність урахування тривалості інтервалу QTc у веденні пацієнтів після імплантації ЕКС і CRT, а також ефективність більш частого контролю функціональних показників кровообігу і параметрів стимуляції, велика частота призначення та дози антикоагулянтів та блокаторів бета-адренорецепторів в гострому періоді і сечогінних препаратів, блокаторів бета-адренорецепторів, інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II і статинів у віддаленому постімплантаційному періоді у пацієнтів з подовженням тривалості інтервалу QTc.

Встановлені значущі критерії ефективності контролю та медикаментозного менеджменту пацієнтів після імплантації ЕКС з фізіологічної тривалістю інтервалу QTc: функціональні класи хронічної серцевої недостатності ( $F = 6.2$ ), дози антикоагулянтів і антиагрегантів ( $F = 7.2$ ), блокаторів бета-адренорецепторів ( $F = 16.4$ ), з подовженою - ступеня артеріальної гіпертензії ( $F = 7.7$ ), частки тріпотіння і фібриляції передсердь ( $F = 14.2$ ) та шлуночкової тахікардії ( $F = 5.8$ ), функціональні класи хронічної серцевої недостатності ( $F = 11.2$ ), тривалість інтервалу QTc ( $F = 19.6$ ), кінцево-діастолічний об'єм ( $F = 9.1$ ), дози антикоагулянтів і антиагрегантів ( $F = 9.5$ ), аміодарону ( $F = 13.1$ ), блокаторів бета-адренорецепторів ( $F = 21.1$ ), статинів ( $F = 9.2$ ).

В цілому представлена дисертаційна робота Мальцевої М.С. є завершеною науковою працею з практичною спрямованістю її результатів для терапевтичної галузі. Результати дисертації можуть бути використані в повсякденній клінічній практиці терапевтичних та кардіологічних відділень.

#### ***Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях***

Результати наукового дослідження повністю викладені у 14 наукових працях, у тому числі 8 статей у фахових виданнях рекомендованих МОН України для публікації основних результатів дисертаційних досліджень в галузі

медицини, із них 2 праці в іноземних журналах, що реферуються у наукометричних базах PИHЦ, Google Scholar і Scopus, 5 праць виконані здобувачем самостійно, 6 – в матеріалах наукових з'їздів, сесій та конференцій. Ознайомлення з зазначеними працями показує, що матеріали дисертації найшли в них цілковито повне відображення. Автореферат дисертації повністю відображає основні частини дисертації.

### ***Недоліки, зауваження і побажання***

Оцінюючи загалом роботу позитивно, слід звернуту увагу здобувача на деякі зауваження, а також дискусійні питання: до зауважень слід віднести поодинокі стилістичні та друкарські помилки, що іноді зустрічаються в тексті. В порядку дискусії хотілося б отримати відповіді на наступні запитання:

1. Яким чином Ви впливали на прихильність своїх пацієнтів до терапії?
2. Чи були в Вашому дослідженні випадки післяопераційних ускладнень постійної ЕКС та CRT? Як Ви корегували терапевтичний менеджмент, якщо ці випадки були?
3. Як би Ви пояснили значне збільшення частоти призначення блокаторів бета-адренорецепторів та статинів в пацієнтів після імплантації ЕКС та CRT?

### ***Відповідність дисертації встановленим вимогам та висновок***

Дисертаційна робота Мальцевої Марії Сергіївни “Прогностичне значення тривалості інтервалу QTc у медикаментозному менеджменті пацієнтів після імплантації електрокардіостимуляторів та кардіоресинхронізуючих пристроїв”, є завершеною науковою працею, яка вирішує задачу контролю та терапевтичного менеджменту пацієнтів після імплантації ЕКС та CRT, що має значну практичну цінність.

Актуальність обраної теми, обсяг та об'єктивність дослідження, наукова новизна, теоретичне і практичне значення результатів, які отримані в роботі, широке їх впровадження в медичну практику дають можливість констатувати, що дисертаційна робота Мальцевої Марії Сергіївни цілком відповідає вимогам

пункту 11 "Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника", затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 27 липня 2013р., а її автор заслуговує на присудження ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

Завідувач відділу гострого  
інфаркту міокарда

ДУ «Національний інститут терапії імені  
Л.Т. Малої НАМН України»  
д. мед. н., ст.. наук. співробітник



*Копиця*

М.П. Копиця

ДЕПАРТАМЕНТ ЗАКОННОЇ СЛУЖБИ  
"НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ  
ІМЕНІ Л. Т. МАЛОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ  
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

**ВІРНО**

Посада *ст. ін. с. ВК*  
Підпис *Олександр М. Копиця*  
" 06 " 10 2015