

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Опарина Олексія Анатолійовича 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.*

Електрокардіостимуляція та кардіоресинхронізуюча терапія є на сьогоднішній день однією з найбільш досліджуваних напрямів кардіології. Кількість імплантованих електрокардіостимуляторів (ЕКС) і кардіоресинхронізуючих пристроїв (CRT) досягає у всьому світі мільйон імплантацій за рік за даними EHRA White Book 2014.

Вирішуючи цілий ряд проблем, таких як брадиаритмії, блокади, хронічна серцева недостатність, у пацієнтів після імплантації ЕКС та CRT часто спостерігається прискорення прогресування інших хронічних захворювань серцево-судинної системи та некардіоваскулярних захворювань, високий ризик розвитку ускладнень ЕКС, в тому числі життєво-небезпечних аритмій. Всі ці наслідки ЕКС та CRT мають важкі соціально-економічні наслідки та зумовлюють підвищення інтересу серед лікарів – науковців та практиків, головним завданням яких є розробка та призначення ефективного та безпечного медикаментозного менеджменту цих пацієнтів та профілактику ускладнень ЕКС та CRT. Відомо, що подовження тривалості інтервалу QTc впливає на прогноз кардіоваскулярної патології, особливо на ризик розвитку аритмічних ускладнень. Це особливо актуально при тому, що вплив різних груп препаратів, що застосовуються при серцево-судинній патології, на тривалість інтервалу QTc продовжує вивчатися. Таким чином, існують актуальні питання щодо необхідності контролю тривалості інтервалу QTc при медикаментозному менеджменті пацієнтів після імплантації ЕКС та CRT, які, до того ж, не відображені у сучасній науковій літературі.

Виділення класів тривалості інтервалу QTc з подальшим менеджментом пацієнтів після імплантації ЕКС та CRT, та, в залежності від них та моніторингом тривалості інтервалу QTc на тлі лікування оптимізує терапевтичну тактику контролю даної групи пацієнтів. Крім того, є важливою динаміка показників параметрів стимуляції у класах тривалості інтервалу QTc та групах режимів стимуляції, що обумовлює більш ретельний контроль медикаментозної відповіді таких пацієнтів.

Спеціальних досліджень, спрямованих на вивчення клініко-функціональних особливостей, параметрів стимуляції, частоти призначення та доз медикаментозних препаратів в різних класах тривалості інтервалу QTc у літературі описано не було.

#### ***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.

#### ***Наукова новизна дослідження.***

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), більшості стадій 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 (ХАИ 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 та 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 дисертаційної роботи.***

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.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в практику лікувальних установ - державного лікувально-профілактичного закладу «Центральна клінічна лікарня Укрзалізниці» (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), Харківської міської поліклініки № 24 (відділення терапевтичне №1 і №2), а також у навчальний 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.

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

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

Доведено 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 та кардіологічної 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 РИНЦ, 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 звернути увагу здобувача на деякі зауваження, а також дискусійні питання: до зауважень слід віднести поодинокі друкарські помилки, що іноді зустрічаються в тексті. В порядку дискусії хотілося б отримати відповіді на наступні запитання:

1. Чи були життєво небезпечні аритмічні ускладнення в гострому та віддаленому післяімплантаційному періодах? Як Ви корегували терапевтичний менеджмент, якщо ці випадки були?
2. Чому саме були віділені такі класи тривалості інтервалу QTc: більше 440 мс, 320-440 мс та менше 320 мс?
3. Чи спостерігалися в Вашому дослідженні пацієнти, в яких не було поліпшення функціонального класу і стадії ХСН після імплантації кардіоресинхронізуючого пристрою? Як Ви змінювали медикаментозне супроводження таких пацієнтів, якщо такі випадки були?

### *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”, що виконана під керівництвом д. мед. н, професора Яблучанського Миколи Івановича, є завершеною науковою працею, в якій розроблено нові підходи в контролі та терапевтичному менеджменті пацієнтів після імплантації ЕКС та CRT, які мають 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 кафедрою  
терапії, ревматології та клінічної фармакології  
Харківської медичної академії  
післядипломної освіти МОЗ України  
д. мед. н., професор



О.А. Опарін