

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук,
профессора Гапон Людмилы Ивановны на диссертационную работу
Козловой Екатерины Васильевны на тему «Анализ течения хронической
сердечной недостаточности и бронхообструктивного синдрома у больных
артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца в зависимости от
стратегии и выбора антигипертензивной терапии», представленную на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.05 – кардиология

Актуальность темы диссертационного исследования.

Эпидемиологические исследования и реальная клиническая практика показывают, что каждый второй больной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) после 60 лет имеет 3 и более коморбидных состояния, наиболее частые из которых, являющиеся, в том числе, и причиной развития ХСН – это артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС). Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) не только часто сопутствует недостаточности кровообращения, встречаясь в 20-40% случаев, но и имеет похожие факторы риска возникновения и патогенетические механизмы.

Имеются доказательства того, что сочетание 3 коморбидных состояний у больных ХСН – это не только риск полипрагмазии и негативных лекарственных взаимодействий на фоне снижения приверженности, но и риск неблагоприятного ремоделирования органов и систем, плохого прогноза.

«Сценарии» развития ХСН в полной мере зависят от коморбидной патологии: так при ИБС после перенесенного обширного инфаркта миокарда традиционно прогрессирует недостаточность кровообращения с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), при наличии АГ и ХОБЛ чаще формируется ХСН с промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ, как и было продемонстрировано в представленном диссертационном исследовании.

Последнее завершившееся большее рандомизированное клиническое исследование (РКИ) PARAGON HF, к сожалению, не опровергло тот факт, что отсутствует эффективная терапия ХСН с промежуточной или сохраненной ФВ ЛЖ, улучшающая прогноз. Поэтому международное кардиологическое сообщество на основе принятых рекомендаций продолжает акцентировать внимание на том, что основной стратегией ведения больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ является эффективное лечение коморбидных состояний, и, прежде всего, АГ.

Однако выбор антигипертензивной терапии у больных ХСН на фоне

ХОБЛ затруднен тем, что не все препараты для лечения АГ и недостаточности кровообращения подходят для больных бронхообструктивными синдромами: даже селективные бета-адреноблокаторы могут вызывать бронхообструкцию, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – кашель, за счет избыточного накоплением в легких субстанции Р, тиазидные диуретики – гиперкапнию.

Европейские рекомендации по АГ рекомендуют у больных с повышением АД и ХОБЛ использовать в качестве стартовой комбинированной терапии блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и дигидропиридиновые антагонисты кальция. Однако влияние на прогноз у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ дигидропиридиновых антагонистов кальция неизвестно, а некоторые из них у больных ИБС могут вызывать рефлекторную тахикардию, провоцируя ишемические эффекты. Поэтому одним из недостаточно изученных вопросов является влияние амлодипина, как типичного представителя класса дигидропиридиновых антагонистов кальция, на течение ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ и ИБС в условиях коморбидной патологии, что и было оценено в представленной диссертации.

Еще одной нерешенной проблемой остается вопрос о необходимости использования принципа титрации доз ИАПФ или сартанов у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ в сочетании с АГ, особенно, когда пациенты уже длительно принимают эти препараты, в сравнении с тактикой лечения ХСН с низкой ФВ ЛЖ, в лечении которой, принцип титрации обязателен. Параллельно с этой проблемой требуется ответ на вопрос о том, следует ли отменять фиксированную комбинацию антигипертензивных препаратов у больных АГ при развитии ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, и переходить на свободную?

Внутри классов антигипертензивных препаратов есть определенные различия, связанные с негативным влиянием на течение ХСН и ИБС. Так бучиндолол в РКИ BEST в отличие от бисопролола, карведилола, метопролола сукцината, не показал статистически значимого влияния на смертность и госпитализации у больных ХСН с низкой ФВ ЛЖ, недигидропиридиновые антагонисты кальция продемонстрировали в ряде исследований ухудшение прогноза у данной категории больных, и назначении их противопоказано согласно международным рекомендациям по ХСН.

Таким образом, цель и задачи, поставленные в диссертации, несомненно, актуальны и представляют большой, как научный, так и практический интерес в плане алгоритма стратегии и выбора

антигипертензивной терапии у больных ХСН в условиях множественной коморбидной патологии, в основе которой лежат АГ, ИБС и ХОБЛ.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций. Целью научного исследования диссертанта стало изучение течения ХСН, коморбидной патологии и возможности обратного ремоделирования структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных АГ и ИБС на фоне ХОБЛ в зависимости от выбора и тактики назначения антигипертензивной терапии.

Цель работы сформулирована корректно в соответствии с гипотезой исследования и степенью разработанности темы. Поставленные задачи в исследовании позволяют в полной мере реализовать его цель.

Дизайн исследования выбран в соответствии с решаемыми задачами диссертации и представляет собой клиническое сравнительное рандомизированное проспективное исследование. В исследование в амбулаторных условиях был включен 181 больной ХСН II-III функционального класса в сочетании с АГ и ИБС. Среди них было выявлено 60 больных ХОБЛ средней и тяжелой степени в соответствии с критериями включения и исключения, которые методом простой рандомизации были разделены на 2 равные группы в зависимости от стратегии и выбора комбинированной антигипертензивной терапии. В первой группе больным после отмены ИАПФ и антагонистов кальция без отмывочного периода была назначена фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина, доза которых определялась уровнем АД без ее титрации, во второй группе – свободная комбинация эналаприла с титрацией дозы и амлодипина.

Объем исследования достаточен, что аргументировано грамотным расчетом объема выборки больных, как для всего диссертационного исследования, так и для объема групп пациентов для сравнения.

Отличительной особенностью исследования является использование не только углубленных методов исследования, таких как эхокардиография с оценкой параметров правых отделов сердца (толщина свободной стенки правого желудочка, конечная диастолическая площадь правого желудочка, конечный диастолический индекс правого желудочка, фракция изменения площади правого желудочка, амплитуда систолического смещения плоскости фиброзного кольца трикуспидального клапана в сторону верхушки), но и инновационных методик, таких как сфигмоплетизмометрия для определения состояния артериальной стенки, концентрация в крови белка сурфактанта А и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ I типа для оценки коллагенообразования в тканях.

Обоснованность полученных автором выводов и рекомендаций аргументируется грамотно выполненной статистической обработкой материала.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций. Анализ результатов диссертационного исследования показал, что автор смогла решить две важные с научной точки зрения задачи.

Во-первых, диссертант не только показала, что метод титрации ИАПФ при ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ у больных АГ, ИБС и ХОБЛ не требуется, но и доказала, что использование у таких пациентов свободной комбинации эналаприла с титрацией его дозы с амлодипином в сравнении с фиксированной комбинацией периндоприла без титрации дозы и амлодипина замедляет улучшение течения ХСН и коморбидных состояний, а именно: достижение целевых диапазонов АД при АГ наступает позже, происходит торможение уменьшения бронхиальной обструкции, отсутствует влияние на скорость клубочковой фильтрации (СКФ), а также более медленно происходит регресс сердечно-сосудистого ремоделирования.

Во-вторых, диссертант убедительно продемонстрировала, что и внутри класса ИАПФ не все препараты одинаково влияют на течение ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, коморбидных состояний и сердечно-сосудистую перестройку. Применение эналаприла в свободной комбинации с амлодипином даже с использованием принципа титрации дозы ИАПФ у 16,7% вызывает эпизоды головокружения, связанные с гипотонией, подтвержденной по суточному мониторингованию АД (СМАД), которые сопровождались рефлекторной тахикардией. В сравнении с фиксированной комбинацией периндоприла без титрации его дозы и амлодипина эти побочные эффекты эналаприла даже с титрацией его дозы оказывало менее значимое благоприятное влияние на течение ХСН, выраженность бронхиальной обструкции, фильтрационную функцию почек, сердечно-сосудистое ремоделирование.

Оценка практической значимости. Результаты диссертационного исследования Е.В. Козловой, несомненно, полезны для кардиологической практики. Автор предлагает конкретный алгоритм действия врача в отношении выбора и стратегии антигипертензивной терапии у больных АГ, ИБС и ХОБЛ при развитии ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ, который заключается в игнорировании принципа титрации ИАПФ и возможности назначения или продолжении более предпочтительной фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина, но не эналаприла и

амлодипина в свободной комбинации. Предложенная стратегия обеспечивает более выраженное благоприятное влияние на течение ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, ХОБЛ, хронической болезни почек, более быстрое достижение целевых диапазонов АД.

Автор подчеркивает в работе необходимость применения СМАД через 4 недели антигипертензивной терапии не только с целью контроля АД, но для выявления неблагоприятных гемодинамических эффектов лечения, связанных с избыточным снижением АД, особенно в ночное время, и развитием рефлекторной тахикардии.

Содержание диссертации, ее завершенность. Диссертация представлена на 132 страницах машинописного текста, включает 19 таблиц, 12 рисунков. Диссертационная работа содержит все необходимые разделы и состоит из введения, 4 глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы составлен в соответствии с современными правилами библиографии и содержит 244 источника, 41 из которых - отечественных авторов.

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, входящих в список, рекомендованных Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации, 2 из них – в базу данных Scopus, 4 научные работы представлены в международных изданиях.

Материалы диссертационной работы были представлены на российских форумах и международных конференциях.

Принципиальных замечаний по работе нет.

В порядке дискуссии возникают некоторые вопросы.

Вопросы:

1. Каким образом концентрация белка сурфактанта А в крови может быть маркером коллагенообразования в тканях?
2. Насколько часто, по Вашему мнению, выявляются «маскированные» негативные гемодинамические эффекты антигипертензивных препаратов, и насколько значимо они влияют на течение и прогноз больных с АГ или ХСН?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Козловой Екатерины Васильевны на тему «Анализ течения хронической сердечной недостаточности и бронхообструктивного синдрома у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца в зависимости от стратегии и выбора антигипертензивной терапии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, является законченной,

самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Натальи Андреевны Козиоловой, решающей актуальную научную задачу кардиологии – разработка алгоритма стратегии и выбора антигипертензивной терапии у больных ХСН на фоне АГ, ИБС и ХОБЛ. По актуальности, глубине, объёму проведенных исследований, научно-практической значимости работа Козловой Екатерины Васильевны полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» (в редакции от 01 октября 2018г.), а ее автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 - кардиология.

Официальный оппонент:



Гапон Людмила Ивановна,
 доктор медицинских наук (14.01.05 –
 кардиология), профессор, заслуженный
 деятель науки Российской Федерации,
 заведующая научным отделом
 клинической кардиологии, отделением
 артериальной гипертонии и
 коронарной недостаточности
 Тюменского кардиологического
 научного центра – филиала
 Федерального государственного
 бюджетного научного учреждения
 «Томский национальный
 исследовательский медицинский центр
 Российской академии наук»,
 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте,
 д. 111
 Телефон: +7 (3452) 68-76-73
 E-mail: gapon@infarkta.net
 Факс: +7 (3452) 20 - 53 - 49
 Сайт: <http://www.infarkta.net>

Даю согласие на обработку моих
 персональных данных



 Гапон Л.И.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Гапон Л.И. заверяю.
 Ученый секретарь Тюменского кардиологического
 научного центра – филиала Томского НИМЦ,
 кандидат биологических наук

 Мартынова Е.А.

07.10.2019г.