

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук профессора

Нифонтова Евгения Михайловича

на диссертацию **Шубитидзе Иосифа Зурабовича**

«Влияние бета-адреноблокаторов на регуляторно-адаптивный статус
пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца»,

представленную на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.15 - кардиология

Актуальность темы

Значительная распространенность и гетерогенность желудочковых нарушений ритма сердца, высокий риск жизнеугрожающих осложнений, наличие широкого спектра противоаритмических средств вызывает необходимость индивидуализации фармакотерапии и требует определения ее влияния на функциональное состояние организма. Поиск наиболее эффективных и безопасных схем медикаментозного лечения является важной и актуальной задачей современной кардиологии. Наибольшей доказательной базой в лечении желудочковых нарушений ритма сердца в настоящее время обладают бета-адреноблокаторы. Именно эти препараты чаще других назначаются пациентам с желудочковыми аритмиями.

Вместе с тем, большое разнообразие бета-адреноблокаторов, их химическая гетерогенность, различная тропность к адренорецепторам и наличие дополнительных фармакологических свойств, могут обусловить их разнонаправленное влияние как на структуру органов-мишеней, так и эффективное взаимодействие их функций.

Для оценки нейро-вегетативного контроля сердечно-сосудистой и дыхательной систем применяется множество методов исследования, однако интерпретация результатов и определение их оперативного взаимодействия вызывает известные затруднения. Примененный в работе метод определения сердечно-дыхательного синхронизма предоставляет возможность дать

интегративную оценку реакции частоты сердечного ритма в ответ на управляемое изменение частоты дыхания. Глубокие физиологические механизмы данного феномена не до конца изучены, однако метод, предложенный в 2010 году, показал высокую степень воспроизводимости и активно изучается в различных областях внутренней медицины. Предложено применение термина регуляторно-адаптивный статус, для количественной оценки которого разработано аппаратное обеспечение.

В работе проводится сравнительное исследование антиаритмической эффективности наиболее селективных бета-адреноблокаторов бисопролола и небиволола, а также неселективного препарата с дополнительными свойствами антиаритмика III группы соталола. Как известно, собственно антиаритмический потенциал с возрастанием селективности бета-блокаторов снижается, между тем по влиянию на конечные точки селективные препараты не уступают неселективным. Более того, есть сведения о неблагоприятном влиянии на конечные точки препарата соталол. Представляется актуальным не только сопоставление антиаритмической эффективности указанных препаратов, но и их влияние на нейро-вегетативные взаимосвязи важнейших систем – сердечно-сосудистой и дыхательной, что открывает перспективу нового направления в кардиологии.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций,
сформулированных в диссертации**

Достоверность результатов диссертационной работы Шубитидзе И.З. определяется продуманным дизайном исследования, достаточным объемом клинического материала. В исследование включено 90 пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца на фоне гипертонической болезни II-III стадий.

В зависимости от назначаемого бета-адреноблокатора (бисопролол, небиволол или соталол) сформировано 3 группы по 30 человек, сопоставимые по возрастному и гендерному признакам, ряду определенных клинических

характеристик. Примечательным является тот факт, что в контролируемом лечении использовались только оригинальные фармпрепараты.

Для обследования пациентов применялся широкий спектр инструментальных и функциональных тестов, включающий эхокардиографию, нагрузочные пробы, суточное мониторирование электрокардиограммы и артериального давления, анкетирование. Для количественной оценки регуляторно-адаптивного статуса применялась авторская запатентованная методика – проба сердечно-дыхательного синхронизма.

Полученный материал обработан с применением адекватных методов статистического анализа, что позволило автору сформулировать аргументированные и научно обоснованные выводы.

Научная новизна полученных результатов

Примененный в диссертационной работе метод количественной оценки регуляторно-адаптивного статуса позволил автору оценить влияние различных бета-адреноблокаторов на функциональное состояние пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца на фоне гипертонической болезни II-III стадий и сопоставить полученные данные с результатами традиционных клинических тестов. При анализе трех изучаемых вариантов комбинированной фармакотерапии установлено, что наиболее оптимально на параметры регуляторно-адаптационного статуса и на толерантность к физическим нагрузкам при сопоставимой антиаритмической эффективности влияет небиволол, характеризующийся максимальной степенью кардиоселективности.

Теоретическая значимость исследования

Теоретическая значимость работы обусловлена расширением существующих представлений об эффективности применения современных фармакопрепаратов в клинической аритмологии. Предложен новый способ определения влияния комбинированной терапии с применением различных бета-адреноблокаторов на регуляторно-адаптивный статус больных с желудочковыми

нарушениями ритма сердца на фоне гипертонической болезни II-III стадий. Повышение информативности метода количественной оценки регуляторно-адаптивного статуса создает теоритическую и практическую базу для оптимизации медикаментозного лечения пациентов с аритмическим синдромом.

Практическая значимость результатов исследования

Научно-практическая значимость работы обусловлена внедрением в клиническую практику у пациентов с желудочковыми аритмиями на фоне гипертонической болезни II-III стадий нового инструментального теста – метода количественной оценки регуляторно-адаптивного статуса. Автором предложен объективный способ количественной оценки влияния медикаментозного лечения на регуляторно-адаптивный статус, с помощью которого определен оптимальный, не угнетающий основных функций вегетативного обеспечения, вариант комбинированной терапии, включающий небиволол.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация Шубитидзе И.З. изложена на 167 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, 7 глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, списка литературы, приложений. Форма и способ изложения материала соответствуют требованиям к научным работам. Диссертация содержит 34 таблицы и 89 рисунков. Список литературы включает 186 источников, из них 60 – отечественных и 126 – зарубежных.

В разделе «**Введение**» автор исчерпывающе обосновывает актуальность проблемы, четко формулирует цель, задачи исследования и положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы полностью освещает современные подходы к диагностике, лечению и профилактике желудочковых нарушений ритма сердца. Особое внимание уделено количественной оценке регуляторно-адаптивного статуса.

В главе **«Материалы и методы исследования»** представлен дизайн исследования, даны критерии включения и исключения, подробно описаны все методики, примененные в работе, что позволяет получить полное представление о характере проведенного исследования, объективности и достоверности представленных результатов.

Глава **«Результаты исследования»** подробно отражает данные клинических исследований пациентов до начала лечения и на фоне проводимой длительной фармакотерапии. Сопоставлена динамика результатов инструментальных и функциональных диагностических тестов между группами наблюдения, проведен корреляционно-регрессионный анализ данных. Для наглядности результаты в полном объеме отражены в виде таблиц и рисунков.

В главе **«Обсуждение»** проводится сравнительный анализ полученных автором результатов с данными, представленными в современной литературе по изучаемой тематике.

Выводы диссертации логично вытекают из основных результатов проведенного исследования и коррелируют с поставленными задачами и положениями, выносимыми на защиту.

Практические рекомендации могут быть использованы в научных исследованиях и врачебной практике.

Реализация материалов исследования

По материалам диссертации опубликована 21 печатная работа, в том числе 6 статей – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией России для опубликования основных результатов диссертации на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, где в полном объеме отражены результаты исследования. Материалы диссертации были представлены в виде докладов на различных отечественных конференциях и конгрессах с международным участием.

Результаты диссертационной работы Шубитидзе И.З. внедрены в лечебную работу государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница №2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Замечания к работе и вопросы

Принципиальных замечаний по данной диссертационной работе нет. Вызывает вопросы определение показаний к сопутствующей терапии аспирином (курение, ожирение) и статинами (уровень общего холестерина выше 5,2 ммоль/л или триглицеридов выше 2,3 ммоль/л), что расходится с современными рекомендациями. Данные факторы не влияют на изучаемые параметры. В тексте встречаются единичные опечатки, существенно не влияющие на суммарную позитивную оценку.

В ходе изучения диссертационной работы Шубитидзе И.З. возник ряд вопросов:

1. Как в исследовании осуществлялся контроль приверженности пациентов к терапии?

2. Известно, что бисопролол и небиволол практически в равной степени угнетают симпато-адреналовую систему. Чем можно объяснить их разнонаправленное влияние на регуляторно-адаптивный статус?

3. Регистрировались ли у пациентов, включенных в исследование, какие-либо другие нарушения сердечного ритма, кроме желудочковых? Если да, то какова их динамика в результате фармакотерапии?

4. В исследование включались пациенты в возрасте от 30 до 70 лет. Как влияет возраст на оцениваемые параметры регуляторно-адаптивного стресса? Не оказало ли это влияние на изучаемые параметры в настоящем исследовании?


Заключение

Диссертация Шубитидзе Иосифа Зурабовича на тему «Влияние бета-адреноблокаторов на регуляторно-адаптивный статус пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 –

кардиология, является актуальной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной для современной кардиологии задачи – повышение эффективности лечения больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца и полностью соответствует требованиям пп 9, 13, 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09. 2013 г. №842 (в редакциях от 21.04.2016 г. №335; от 02.08.2016 г. №748), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.05 – кардиология.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры факультетской терапии
с курсом эндокринологии, кардиологии и
функциональной диагностики им. Г.Ф.Ланга с клиникой
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова
Минздрава России
доктор медицинских наук профессор


Е.М.Нифонтов

197072, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П.Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Телефон: +7 (812) 338-70-44
e-mail: sovetsno@spb-gmu.ru
Адрес сайта <http://www.1spbgmu.ru>

