

## В І Д Г У К

**офіційного опонента**, доктора медичних наук, професора кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького **Скибчика Василя Антоновича** на дисертаційну роботу **Бондарєвої Олени Олександрівни** на тему: *«Клініко-патогенетичні особливості перебігу гострого коронарного синдрому на тлі цукрового діабету 2 типу: оптимізація прогнозмодифікуючої терапії»*, подану на здобуття ступеня доктора філософії у разову спеціалізовану вчену раду ДФ 20.601.041 Івано-Франківського національного медичного університету з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина

### **1. Актуальність теми дисертаційної роботи**

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я ішемічна хвороба серця (ІХС) посідає основне місце серед причин смертності дорослого населення у світі. Упродовж останніх років у США та Євросоюзі смертність від ІХС значно зменшилася, проте в країнах Східної Європи із низьким та середнім рівнем доходів такої тенденції не виявлено. До основних і найнебезпечніших проявів ІХС відносять саме гострий коронарний синдром (ГКС). Щорічно в Україні реєструється близько 40 тис випадків гострого інфаркту міокарда (ГІМ), та помирає 20% пацієнтів, тоді як в країнах Європи лише - 5%

Іншою не менш важливою проблемою сучасності є цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, що є одним із основних чинників прогресування атеросклерозу і відповідно розвитку ГКС. Нещодавно оприлюднені результати дослідження EuroHeart survey (110 центрів із 25 країн) засвідчили, що серед пацієнтів з гострим ІМ ЦД діагностують у кожного четвертого (25-30%). Загальновизнано, що ЦД - важливий незалежний фактор ризику розвитку ІМ і смерті від нього. Він у 1,5-2 рази підвищує госпітальну летальність хворих і погіршує їх найближчий і віддалений прогноз.

Перебіг ГКС на тлі ЦД 2 типу характеризується певними особливостями патогенезу, підвищений прозапальний та протромботичний статус при такому

поєднанні обумовлює гірший прогноз. Незважаючи на значні досягнення в лікуванні хворих на ГКС, зокрема широке впровадження стратегії ранньої реваскуляризації міокарда (коронарне стентування/шунтування) і суттєве зменшення випадків смерті серед реваскуляризованих пацієнтів, загальна смертність продовжує залишатися високою – 12-15 %.

Усе це зумовлює високу актуальність проблеми ІМ і ЦД 2 типу як для окремої людини, так і суспільства в цілому. Вона не втратить своєї актуальності і впродовж наступних десятиліть, враховуючи наростаючі темпи поширення ЦД у світі. Зокрема, за прогнозами провідних науковців справжнім глобальним тягарем ЦД 2-го типу стане у 2030-х роках, коли кількість таких хворих зросте до 642 млн.

Пошуку причин, які зумовлюють частіший розвиток і тяжчий перебіг ГКС у пацієнтів із коморбідним діабетом та необхідність формування нових фармакологічних підходів до вирішення питання зменшення несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ГКС та ЦД 2 типу присвячена значна кількість наукових досліджень, однак дотепер багато питань так і залишаються недостатньо вивченими.

## **2. Зв'язок теми дисертації з науковими програмами, планами, темами.**

Дане дослідження є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри терапії, сімейної та екстреної медицини післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету «Структурні та функціональні зміни внутрішніх органів при хронічних неінфекційних захворюваннях: можливості медикаментозної корекції» (номер державної реєстрації 0121U108893), в якому дисертантка є виконавицею фрагменту роботи «Поліпшення ефективності лікування хворих на гострий коронарний синдром та супутній цукровий діабет 2 типу».

## **3. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Дисертаційна робота Бондаревої О.О. вирішує проблему оптимізації фармакологічної терапії з використанням інгібіторів натрій-залежного ко-

транспортера глюкози 2 типу та триметазидину з урахуванням клініко-патогенетичних особливостей формування гострого коронарного синдрому в хворих на цукровий діабет 2 типу.

Дисертаційна робота базується на достатньому клінічному матеріалі. Зокрема, обстежені пацієнти були розподілені наступним чином: перша група – 31 хворий на ГКС без ЦД 2 типу; друга група – 93 пацієнти із ГКС та супутнім ЦД 2 типу. Остання, у свою чергу, була розділена на три підгрупи залежно від призначеної фармакологічної стратегії: із використанням терапії, відповідної настановам (ТВН); ТВН та емплагліфлозину в дозі 10 мг раз на добу; поєднання ТВН із емплагліфлозином та триметазидином у дозі по 35 мг двічі в день. Обстеження пацієнтів проводили при поступленні перед початком курсового лікування, а повторні обстеження – на 28-й день та через 3 міс. Дизайн дослідження був затверджений комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету. Планування та проведення дослідження ґрунтувалося на засадах етичних принципів щодо наукових досліджень із включенням людей (Гельсінська декларація), положень рекомендацій належної клінічної практики (GCP – good clinical practice) та чинним законодавством України [148]. Усі учасники підписували інформовану згоду.

Мета, об'єкт і предмет дослідження відповідають обраній темі роботи. Досягнення мети дослідження реалізовано через виконання поставлених у роботі завдань. Наукові положення, висновки і рекомендації, отримані дисертанткою, ґрунтуються на достатній кількості проведених клінічних, інструментальних досліджень (аналіз скарг, анамнезу хвороби, анамнезу життя; фізикальне обстеження, в тому числі, із визначенням антропометричних показників; загальноприйнятні лабораторні тести (загальний аналіз крові (із обчисленням лейкоцитарних індексів), біохімічне дослідження крові (аспартатамінотрансфераза (АСТ), аланінамінотрансфераза (АЛТ), глюкоза, креатинін, сечовина, калій, натрій тощо); загальний аналіз сечі; визначення вмісту в крові серцевого тропоніну I, NT-proBNP, високочутливого С-реактивного протеїну; ліпідограма; визначення рівнів у крові матричної

металопротеїнази -9, галектину-3; дослідження активності моноцитів/макрофагів; електрокардіографія (ЕКГ) у 12-ти стандартних відведеннях; трансторакальна ехокардіографія (ЕхоКГ); оцінка якості життя (опитувальник EQ-5D-5L).

Статистична обробка даних проводилася із використанням популярного в наукових дослідженнях стандартного пакету програми “Statistica for Windows 12.0” (StatSoft, Tulsa, OK, USA). Із метою перевірки гіпотези нормальності розподілу застосовували тест Shapiro-Wilk.

Таким чином, сучасний методичний рівень роботи, репрезентативність вибірки, висока інформативність використаних методів дослідження та адекватність статистичного аналізу дозволяють вважати результати дослідження, наукові положення, висновки і рекомендації достовірними і науково обґрунтованими.

#### **4. Наукова новизна та найбільш істотні наукові результати, що містяться в дисертації.**

Науковою новизною дослідження слід визнати:

- Доповнені знання про перебіг ГКС на тлі ЦД 2 типу, що характеризується високою ймовірністю дебюту без типового больового синдрому; більшою частотою виявлення багатосудинного пошкодження, розвитком важчого класу гострої СН за Killip, виразними порушеннями вуглеводного та ліпідного обмінів, видільної функції нирок; частою ідентифікацією супутньої ХХН.
- Встановлено, що у хворих на ГКС із супутнім ЦД 2 типу більш виразні прояви хронічного низькоінтенсивного запального процесу, порівняно з хворими ГКС без ЦД: вища кількість у крові лейкоцитів за рахунок нейтрофілів; зростанням ряду лейкоцитарних індексів: ІСНЛ, ІСН/ЛМ; підвищеним вмістом високочутливого С-реактивного протеїну та матричної металопротеїнази-9.
- Доповнені знання про провідну роль системи макрофагів у розвитку низькоінтенсивного запалення в атерогенезі; показано, що моноцити/макрофаги в хворих на ГКС і ЦД 2 типу перебувають у стані хронічної активації, проявами якої є дисбаланс продукції цитокінів в

умовах *in vitro* у бік збільшення секреції прозапальних молекул – інтерлейкіну-1 $\beta$  та фактору некрозу пухлин -  $\alpha$ , на тлі зниження продукції протизапального інтерлейкіну-10.

- Встановлена залежність між ризиком багатосудинного пошкодження вінцевих артерій у хворих на ГКС і ЦД 2 типу та вмістом у крові ХСЛПНЦ, загальним числом лейкоцитів, рівнем NTproBNP, показником триацилгліцерол-глюкозного індексу.
- Уперше встановлена залежність між рівнями галектину-3 у крові хворих на ГКС із ЦД 2 типу та числом лейкоцитів, рівнями hsCRP, NT-proBNP, креатиніну, глюкози, глікозильованого гемоглобіну та ступенем виразності пошкодження вінцевого русла за шкалою Gensini.
- Доведено, що призначення емплагліфлозину у хворих на ГКС та супутнім ЦД 2 типу призводить до швидшої редукції проявів загальної слабкості; зниження рівнів у крові HbA1c, hs-CRP, ММП-9, NT-proBNP; поліпшення структурних параметрів серця за даними ЕхоКГ.
- Запропонована поєднана фармакологічна терапія з використанням емплагліфлозину та триметазидину в хворих на ГКС та супутнім ЦД 2 типу, яка обумовлює виразнішу редукцію больового синдрому, зменшення потреби в короткодійних нітратах; потенціює зниження рівнів у крові ХСЛПНЦ; поліпшує якість життя пацієнтів; зменшує прояви запального синдрому (зниження числа лейкоцитів, головним чином – за рахунок нейтрофілів, та окремих лейкоцитарних індексів - ІСНЛ, ІСН/ЛМ та явищ фіброзу (зменшення вмісту в крові галектину-3).

## **5. Практичне значення одержаних результатів**

Автор дисертації запропонувала використання в повсякденній практиці:

- спосіб прогнозування перебігу ГКС на тлі ЦД 2 типу шляхом використання триацилгліцерол-глюкозного індексу;
- лейкоцитарні індекси: індекс співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (ІСНЛ) та індекс співвідношення нейтрофілів до мононуклеарів (ІСН/ЛМ) із метою оцінки виразності запального синдрому в хворих на ГКС який виник на тлі ЦД 2 типу;

- спосіб лікування хворих на ГКС та супутній ЦД 2 типу з використанням у додаток до базової терапії емпагліфлозину (у дозі 10 мг на добу) та триметазидину (у дозі по 35 мг двічі на добу).

Свідченням практичного значення роботи є **результати впровадження** запропонованих методів діагностики та лікування **в практичну діяльність** лікувально-профілактичних закладів: Національного інституту серцево-судинної хірургії АМН України ім. М.М. Амосова, комунального неприбуткового підприємства «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний центр Івано-Франківської обласної ради», комунального неприбуткового підприємства «Івано-Франківська центральна міська клінічна лікарня Івано-Франківської міської ради», кардіологічного відділення комунального неприбуткового підприємства «Коломийська центральна районна лікарня» та в навчальний процес і наукову роботу на профільних кафедрах вищих медичних навчальних закладів України.

#### **6. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача**

Основні положення науково-дослідної роботи обговорювалися на 5-й міжнародній науково-практичній конференції «Scientific innovation in human life» (Манчестер, Велика Британія, 17-19 листопада 2021 року), міжнародній науково-практичній конференції «Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього» (Дніпро, 12-13 листопада 2021 року), міжнародній науково-практичній конференції «Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук» (Одеса, 19-20 листопада 2021 року), міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні тенденції в медичних та фармацевтичних науках» (Київ, 3-4 грудня 2021 року), міжнародній науково-практичній конференції «Проблеми та перспективи розвитку української науки» (Чернівці, 14 жовтня 2022 року).

За матеріалами дисертації опубліковані 4 статті у фахових наукових вітчизняних та іноземних виданнях (із них – 3 статті у вітчизняних виданнях, 1 стаття – у науково-метричних виданнях країн Європейського союзу), та 5 тез доповідей на науково-практичних конференціях. Представлені результати наукової роботи у публікаціях є достатніми.

## **7. Обсяг та структура роботи, оцінка змісту дисертації та її завершеність.**

Дисертаційна робота написана українською мовою на 220 сторінках комп'ютерного тексту (з них основний текст дисертації складає 147 сторінки). Структура дисертаційного дослідження традиційна та складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 262 посилань (із них 16 – кирилицею та 246 – латиницею) та додатків. Глибина наукового пошуку становить в основному 5-10 років. Робота ілюстрована 32 таблицями, 21 рисунками. У кінці кожного розділу результатів власних досліджень наведені публікації автора, які відображають наявність представленого дисертаційного матеріалу в опублікованих роботах.

**Анотація дисертації** (українською та англійською мовами) викладена на 10 сторінках і відображає основні наукові напрямки дослідження та їх зміст.

У **Вступі** дисертантом обґрунтовано актуальність вибраної теми дослідження, показано її зв'язок з науковими програмами, темами і планами. Представлено мету, об'єкт і предмет проведеного наукового дослідження. Вказано клінічні бази, на яких проводилися наукові дослідження по дисертаційній роботі та використані інструментальні та лабораторні методики. Розкрито наукову новизну, теоретичне та практичне значення роботи. Також наведено інформацію про впровадження результатів дослідження у навчальному процесі та в практичній ланці охорони здоров'я. Відображено особистий внесок здобувача у виконанні дисертаційної роботи. Представлено основні матеріали щодо апробації результатів дисертації. Приведені публікації по матеріалам дослідження. Наведено дані щодо структури й обсягу дисертації.

### **Зауваження та побажання:**

#### **1. Не зовсім коректні скорочення:**

- ГІМІСТ – гострий інфаркт міокарда зі стійким підйомом сегменту ST та ГІМБІСТ – гострий інфаркт міокарда без стійкого підйому сегменту ST. Необхідно вживати терміни: інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI) та інфаркт міокарда без елевації сегмента ST (NSTEMI)

2. Правильний термін ліпопротеїни, а застаріла назва — ліпопротеїди.

В огляді літератури подається детальний аналітичний огляд наукової літератури за темою дисертації, який складається із чотирьох підрозділів. У *першому підрозділі* розкрито сучасний погляд на особливості патогенезу ГКС, представлено сучасні класифікації ГКС. У *другому підрозділі* розкрито поширення та глобальний вплив цукрового діабету 2 типу на розвиток серцево-судинних захворювань і прогноз. Автор підтверджує даними літератури, що хворі на ЦД 2 типу мають виразно вищий ризик судинних ускладнень, ніж особи без діабету. У *третьому підрозділі* показано клініко-патогенетичні особливості перебігу ГКС у хворих на ЦД 2 типу. Авторка акцентувала увагу на тому, що ЦД 2 типу бере активну участь в прогресуванні атеросклерозу через численні механізми. Перебіг ГКС у пацієнтів із діабетом має певні особливості, пов'язані з залученням до патологічного процесу більшої кількості вінцевих артерій; часто має малосимптомний чи безсимптомний дебют. У *четвертому підрозділі* автор дала характеристику сучасним підходам до лікування ГКС та ЦД 2 типу, насамперед оптимізації прогнозмодифікуючих стратегій. Показала роль інгібіторів натрій-залежного котранспортеру глюкози 2 типу (iN3KTT-2) та триметазидину щодо їх ефективності та безпеки на різних етапах розвитку та дестабілізації вінцевого атеросклерозу. Глибокий аналіз багатьох літературних джерел свідчить про високу ерудицію автора, вміння критично оцінювати та узагальнювати існуючі дані.

Другий розділ «Об'єкт і методи дослідження» складається з 2 підрозділів. Окрім того підрозділ методи дослідження поділений ще на 5 підрозділів. *Перший підрозділ* включає загальну клінічну характеристику пацієнтів та підходи до формування груп в залежності від поставлених завдань та способу лікування. Обстежені пацієнти були розподілені наступним чином: перша група – 31 хворий на ГКС без ЦД 2 типу; друга група – 93 пацієнти із ГКС та супутнім ЦД 2 типу. Остання, у свою чергу, була розділена на три підгрупи залежно від призначеної фармакологічної стратегії: перша (29 осіб) – отримували терапію відповідну настановам (ТВН); друга (30 осіб) – додатково отримували емпагліфлозин у дозі 10 мг на добу; третя (34 особи) – додатково



до ТВН отримували поєднання емпагліфлозину та триметазидину (по 35 мг двічі на добу). Не було вірогідних відмінностей у вікових, гендерних, нозологічних аспектах (тощо) між хворими всіх груп. Обстеження пацієнтів проводили при поступленні перед початком курсового лікування, а повторні обстеження – на 28-й день та через 3 місяці.

***Зауваження та побажання:***

1. Опис клінічної характеристики ЦД 2 типу мав би бути більш поглиблений (невідома тривалість, чи вперше виявлений, попередній прийом ліків, ускладнення).
2. Не вказано відсоток пацієнтів у сформованих 3 групах яким було проведено черезшкірне коронарне втручання (ЧКШ) чи аортокоронарне шунтування (АКШ), насамперед у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST у досліджуваних групах лікування. Оскільки ці методи лікування можуть впливати на ефективність подальшого лікування.
3. У дослідження було включено 12 осіб ( $\approx 10$ ) із фібриляцією передсердь. Не з'ясовано, чи проводилась терапія антикоагулянтами до і після ЧКВ та її тривалість.

У *другому підрозділі* описано використані методи дослідження пацієнтів. Зокрема, під час виконання науково-дослідної роботи використовували наступні методи обстеження пацієнтів: аналіз скарг, анамнезу хвороби, анамнезу життя; фізикальне обстеження, в тому числі, із визначенням антропометричних показників; загальноприйнятні лабораторні тести (загальний аналіз крові (із обчисленням лейкоцитарних індексів), біохімічне дослідження крові (аспартатамінотрансфераза (АСТ), аланінамінотрансфераза (АЛТ), глюкоза, креатинін, сечовина, калій, натрій тощо); загальний аналіз сечі; визначення вмісту в крові серцевого тропоніну I, NT-proBNP, високочутливого C-реактивного протеїну; ліпідограма; визначення рівнів у крові матричної металопротеїнази -9, галектину-3; дослідження активності моноцитів/макрофагів; електрокардіографія (ЕКГ) у 12-ти стандартних відведеннях; трансторакальна ехокардіографія (ЕхоКГ); оцінка якості життя (опитувальник EQ-5D-5L); статистичний аналіз.

**Розділ «Результати власних досліджень»** складається з 2 розділів та повністю відображає мету і завдання дослідження. **Розділі 3** «Клінічні та патогенетичні особливості перебігу гострого коронарного синдрому на тлі цукрового діабету 2 типу» складається 4 підрозділів. У *першому підрозділі* дана клінічна характеристика хворих на ГКС тлі супутнього ЦД 2 типу. Показано, що супутній ЦД чинить певний вплив на клінічні особливості перебігу ГКС, що проявляється більшою частотою розвитку багатосудинного пошкодження, виразнішими змінами обміну речовин. У розділі також відмічено, що за умови наявності ЦД 2 типу прогностичний показник триацилгліцерол-глюкозний індекс (ТГІ) у хворих на ГКС вищий у 1,86 раза ( $p < 0,01$ ) та встановлений середньої сили зв'язок між показником ТГІ в хворих на ГКС із супутнім ЦД 2 типу та ризиком мультисудинного пошкодження.

***Зауваження та побажання:***

1. Не з'ясовано чому пацієнти 1-ї групи на ГКС без ЦД 2 типу мали рівень глікованого гемоглобіну  $6,11 \pm 0,18$  (показник перевищує нормальний рівень, що може вказувати на предіабет) (див табл. 3.7)
2. У розділі не вказано чи були включені у дослідження пацієнти із ГКС з такими ускладненнями як порушення провідності (атріовентрикулярні блокади різного ступеня, блокади ніжок пучка Гіса, встановленим ЕКС) та аритмії (суправентрикулярні та шлуночкові тахікардії), а також який варіант фібриляції передсердь (постійна форма, пароксизмальна, персистуюча).
3. У 33 (35,5%)\* із 93 пацієнтів з ІМ та ЦД виявляли набряк легень. Мабуть, відбирали у дослідження надзвичайно важких пацієнтів? Не вказано, яку інтенсивну терапію проводили цим пацієнтам.

У *другому підрозділі* показано, що супутній ЦД 2 типу в хворих на ГКС має виразний вплив на різні складові хронічного запального процесу низької інтенсивності, що може відігравати провідну роль у патологічному ремоделюванні міокарда та розвитку СН. Розвиток ГКС на тлі ЦД 2 типу призвів до виразного зростання рівнів СРП, матричної металопротеїнази -9 (ММП-9), прозапальних цитокінів (ІЛ-1 $\beta$  та ФНП- $\alpha$ ) загальної кількості

лейкоцитів, так і їхніх окремих субпопуляцій у крові пацієнтів. У *третьому підрозділі* встановлено, що при розвитку ГКС на тлі ЦД 2 типу відмічаються більш виразні структурно-функціональні зміни міокарда, які потребують відповідної фармакологічної корекції у віддаленому періоді. Відмічена пряма залежність між рівнями галектину-3 (маркер формування СН, фіброзу та імунного запалення) у крові хворих на ГКС та ЦД 2 типу з вмістом креатиніну, глюкози, глікозильованого гемоглобіну, hs-СРП, NT-proBNP, числом лейкоцитів та ступенем стенозування вінцевих артерій. Окрім того, встановлена асоціація між рівнем NTproBNP у крові хворих на ГКС та супутній ЦД 2 типу та мультисудинним пошкодженням вінцевих артерій, а також класом гострої СН за Т. Killip. У *четвертому підрозділі* доведено, що супутній ЦД 2 типу в хворих на ГКС достовірно зменшував якість життя (ЯЖ) (визначена за допомогою візуалізаційної шкали опитувальника EQ-5D-5L).

**Розділ 4** власних досліджень «Ефективність емпагліфлозину та триметазидину в хворих на гострий коронарний синдром та супутній цукровий діабет 2 типу» складається з 4 підрозділів, які присвячені ефективності лікування хворих на ГКС та ЦД 2 типу та клінічний випадок. У першому підрозділі авторкою представлені дані оцінки ефективності запропонованого лікувального алгоритму з включенням до стратегії фармакологічного лікування емпагліфлозину та триметазидину у процесі лікування хворих на ГКС та супутній цд 2 типу. Авторкою доведено, що додаткове використання емпагліфлозину в хворих на ГКС із супутнім ЦД 2 типу поліпшує загальний стан пацієнтів, зменшуючи прояви задишки, збільшує толерантність до фізичних навантажень, чинить позитивний метаболічний вплив, який проявляється зменшенням значень ІМТ, швидшим унормуванням вмісту глюкози, глікозильованого гемоглобіну та значень триацилгліцерол-глюкозного індексу, значного відсотку досягнення цільових рівнів ХСЛПНЩ. У *другому підрозділі* відмічено, що емпагліфлозин стримує процеси запалення низької інтенсивності, свідченням чого є зменшення рівнів hs-СРП та ММП-9 у крові хворих на ГКС та ЦД; поліпшує показники структурно-функціонального ремоделювання серцевого м'язу. Таким чином, дисертанка встановила, що

емпагліфлозин та триметазидин зменшують прояви запалення низької інтенсивності в хворих на ГКС, які виник на тлі ЦД 2 типу, біль виразніше, ніж стандартна фармакологічна терапія. У *третьому розділі* авторка встановила, що додаткове призначення до ТВН емплагліфлозину призводить до більш виразного унормування рівнів NT-proBNP у крові хворих на ГКС та ЦД 2 типу, а додавання триметазидину до ТВН та емплагліфлозину призводить до швидшого зменшення вмісту в крові галектину-3 уже на 28-й день фармакологічної терапії. Окрім того, встановлено, що додаткове призначення емплагліфлозину призводило до вірогідного зменшення систолічного та дістолічного розміру серця, маси міокарда лівого шлуночка та зростання фракції викиду лівого шлуночка у пацієнтів з ГКС та ЦД 2 типу. Авторкою був зроблений висновок, емплагліфлозин чинить вплив на зменшення проявів структурного та функціонального патологічного ремоделювання міокарда в хворих на ГКС та ЦД 2 типу, а додаткове призначення триметазидину потенціює стримання процесів фіброзу. У *четвертому підрозділі* дисертанка оцінювала ЯЖ обстежених хворих на ГКС та супутній ЦД 2 типу з використанням опитувальника EQ-5D-5L і встановила, що додаткове призначення триметазидину поліпшує якість життя хворих на ГКС на тлі ЦД 2 типу, виразно зменшуючи прояви ангінозного болю.

Завершується розділ клінічним випадком ІМ на тлі ЦД 2 типу та апробованою схемою медикаментозного лікування.

***Зауваження та побажання:***

1. Клінічний випадок потребує більш якісного представлення (більш чіткого формування діагнозу, динаміки показників дослідження тощо).

**Розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження»** У цьому розділі дисертант підводить підсумок представлених в роботі результатів дослідження, детально і доказово пояснює найбільш важливі факти і положення. Слід підкреслити комплексний підхід до вивчення проблеми особливостей ІМ із супутнім ЦД та комплексного лікування із застосуванням емплагліфлозину та триметазидину. У розділі висвітлені результати дослідження та співставленні з даними літератури вітчизняних і закордонних авторів,

показано пріоритетність власних наукових розробок, а також перспективність подальших досліджень. Отриманий позитивний клінічний результат дозволяє рекомендувати основні положення дисертації до впровадження в широку клінічну практику.

**Висновки** відображені в 6 положеннях, сформульовані на основі отриманих даних власних досліджень, відповідають меті та завданням дисертаційної роботи, мають наукову новизну, теоретичне й практичне значення.

Доцільними є наведені **практичні рекомендації**, які можна впровадити в практичну медицину.

## **8. Зауваження, пропозиції та недоліки щодо змісту і оформлення дисертації**

Дисертаційна робота **Бондарєвої Олени Олександрівни** є завершеним науковим дослідженням, у якому правильно обрані методологічні і статистичні підходи, визначена мета і завдання, та відповідає встановленим вимогам.

Результати, отримані при написанні роботи мають наукову та практичну новизну, а висновки і практичні рекомендації мають місце для впровадження в клінічну діяльність. В цілому робота написана чіткою науково-літературною мовою, хоча в тексті трапляються поодинокі граматичні, стилістичні, пунктуаційні помилки, описки, що не впливають в цілому на зміст і результати роботи.

Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертації немає.

У порядку дискусії прошу відповісти на наступні запитання:

1. Діагноз ГКС – це амбулаторний діагноз. Ви досліджували стаціонарних пацієнтів, у яких був підтверджений діагноз STEMI. Чому Ви і надалі вживали термін ГКС?
2. Ви запропонували використовувати триметазидин одночасно емпагліфлозином для лікування хворих на ГКС із супутнім ЦД 2 типу. В інструкції вказано, що тривалість призначення триметазидину

визначається лікарем, так як довго необхідно використовувати триметазидин?

3. Науковець має право досліджувати певні речі, які можуть суперечити існуючим інструкціям чи настановам. Наука має йти попереду, а практика її доганяти. Однак в інструкції щодо триметазидину зазначено, що його не слід призначати при нестабільній стенокардії або інфаркті міокарда на догоспітальному етапі або в перші дні госпіталізації. Як Ви можете переконати практикуючих лікарів, щоб вони все таки використовували запропоновану Вами схему лікування?
4. Чи Ви виявляли побічні ефекти прийому емпагліфлозину та триметазидину?

## **9. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам**

Кваліфікаційна робота **Бондарєвої Олени Олександрівни** подана на здобуття ступеня доктора філософії на тему: *«Клініко-патогенетичні особливості перебігу гострого коронарного синдрому на тлі цукрового діабету 2 типу: оптимізація прогноз-модифікуючої терапії* зі спеціальності «Медицина» виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Сергія Федорова є самостійною науковою працею, що вирішує важливе завдання сучасної внутрішньої медицини, а саме оптимізацію прогноз-модифікуючого медикаментозного лікування хворих на гострий коронарний синдром на тлі цукрового діабету 2 типу шляхом використання емпагліфлозину та триметазидину на підставі виявлення особливостей метаболічних порушень, формування та перебігу запалення низької інтенсивності, структурних та функціональних змін міокарда.

Дисертаційна робота за науковим рівнем повністю відповідає всім вимогам пункту 6 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №44 від 12 січня 2022 року та вимогам щодо оформлення дисертаційної роботи відповідно наказу МОН України «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» №40 від 12 січня 2017 року, а її автор – **Бондарєва Олена Олександрівна** заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

**Офіційний опонент**

**Професор кафедри сімейної медицини  
ФПДО Львівського національного  
медичного університету імені Данила  
Галицького, д. мед.н., професор**



**Василь СКИБЧИК**

*Підпис д. мед. н., проф. Скибчика В. А. засвідчую:*

**Вчений секретар Львівського національного  
медичного університету імені Данила Галицького**



**Ягело С. П.**