

органопротективных эффектов, обусловленных эндотелий-зависимыми механизмами. Результаты выполненных клинических исследований являются противоречивыми и имеют некоторые ограничения, связанные с малочисленностью выборки, непродолжительностью наблюдений и фрагментарностью изучаемых вопросов. Поэтому актуальным является проведение данного диссертационного исследования, посвященного комплексной оценке широкого круга клинических аспектов терапии, особенно левовращающим амлодипином у больных артериальной гипертензией 1-2 степени.

Научная и практическая ценность диссертации

Научная ценность диссертационного исследования состоит в том, что автором на основе многофакторного анализа доказано наличие эндотелийзависимых эффектов терапии левовращающим амлодипином. В частности, установлено, что эндотелийзависимая вазодилатация, вызванная левовращающим амлодипином, коррелирует с ремоделированием артерий, выраженностью эндотелиальной дисфункции и гиперактивностью симпатической нервной системы. Также выявлены гендерные различия действия препарата на функцию эндотелия.

Представляет интерес вывод диссертации о том, что терапия левовращающим амлодипином способствует нормализации липидного профиля крови у больных умеренной дислипидемией. Это рассматривается как следствие нейрогуморальной блокады, вызванной левовращающим амлодипином, особенно при наличии симпатической гиперактивности. На основании собственных данных автор обосновывает тезис об эндотелийзависимых плеiotропных эффектах терапии левовращающим амлодипином, что подтверждается эндотелийзависимой вазодилатацией и снижением уровня атерогенных фракций липидного обмена.

Практическая ценность диссертации заключается в том, что уточнены лечебные схемы терапии левовращающим амлодипином в зависимости от степени артериальной гипертензии и структурно-функционального ремоделирования сердца и артерий.

Показано, что терапия левовращающим амлодипином по сравнению с рацемическим амлодипином, по данным суточного мониторирования АД, вызывает существенное снижение патологически повышенной суточной вариабельности и величины раннего утреннего подъема АД, а также увеличение степени ночного снижения и нормализацию циркадного ритма АД. Установлено, что терапевтически эквивалентные дозы левовращающего и рацемического амлодипина, обеспечивающие сопоставимые антигипертензивный и органопротективные эффекты, соответствуют соотношению 1:2.

На основании многофакторного анализа определены предикторы нежелательных побочных эффектов, связанных с избыточной афферентной вазодилатацией на фоне терапии амлодипином. Выявлено, что развитие

отечного синдрома коррелирует со степенью роста эндотелийзависимой вазодилатации и стандартного отклонения нормальных интервалов R-R, а также выраженностью снижения общего периферического сосудистого сопротивления и систолического АД. Кроме того, показано, что развитие отечности ног ассоциируется с использованием относительно высоких суточных доз амлодипина, наличием варикозной болезни вен и ожирения.

Значимость полученных соискателем результатов для развития кардиологии

Полученные автором результаты создают серьезные предпосылки для проведения дальнейших крупномасштабных рандомизированных клинических исследований, посвященных изучению основных клинических точек терапии левовращающим амлодипином, – частоты кардиоваскулярных осложнений и смертности от сердечно-сосудистых причин. Выявление липидкорректирующего эффекта терапии левовращающим амлодипином может послужить основанием для обоснованного применения данных энантиомеров амлодипина в лечении больных с метаболическим синдромом на фоне кардиальной патологии.

Вывод диссертации о том, что левовращающий амлодипин в отличие от рацемического амлодипина у больных с исходной симпатической гиперактивностью способствует достижению вегетативного баланса, то есть обладает эффектом нейрогуморальной блокады, позволяет более широкое использование препаратов левовращающего амлодипина в лечении больных ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью.

Выявленные корреляции эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии с толщиной интима-медии и показателями вариабельности ритма сердца дает основание считать, что левовращающий амлодипин влияет на функцию эндотелия, которое может быть не обусловлено антигипертензивным эффектом препарата. Это дополнительный аргумент в пользу эндотелийзависимых плеiotропных эффектов левовращающего амлодипина, и позволяет использовать препараты левовращающего амлодипина в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе, не ассоциированных с артериальной гипертензией.

Результаты исследования позволяют делать вывод о том, что сочетание высокой селективности в отношении медленных кальциевых каналов гладкомышечных клеток и умеренно выраженного эндотелийзависимого эффекта левовращающего амлодипина являются основными фармакологическими механизмами, обеспечивающими высокую терапевтическую эффективность и безопасность терапии.

Выводы и научные положения, сформулированные по результатам диссертации, способствуют углублению представлений о фармакологических механизмах действия левовращающего амлодипина и, тем самым, широкому использованию антагонистов кальция в лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Выводы и практические рекомендации, сформулированные по данным диссертации, рекомендуются использовать в работе терапевтических и кардиологических отделений стационаров и поликлиник, кардиодиспансеров. Результаты диссертационной работы также рекомендуется использовать в учебном процессе в системе высшего медицинского образования и в последипломном образовании врачей – кардиологов, терапевтов и врачей общей практики в курсах повышения квалификации и профессиональной переподготовки.

Выявленные автором дополнительные фармакологические механизмы терапевтического эффекта левовращающего амлодипина могут найти применение при определении показаний к лечению сердечно-сосудистых заболеваний, как препараты, отличающиеся высокой терапевтической эффективностью и минимальными побочными эффектами.

Результаты диссертации представляют интерес для дальнейших научно-исследовательских работ, направленных на изучение фармакокинетических и фармакодинамических свойств левовращающего амлодипина при синтезе новых аналогов этого класса препаратов.

Положения и выводы, сформулированные по результатам диссертации, могут использоваться специалистами, занимающимися научными исследованиями в области кардиологии, внутренней медицины, фармакологии.

Принципиальных замечаний по диссертации не имеется. В ходе рецензирования работы возник вопрос к автору, можно ли утверждать, что терапия левовращающим амлодипином способна замедлять прогрессирование атеросклеротического процесса? В целом работа заслуживает положительной оценки. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

По результатам выполненной диссертации автором опубликовано 14 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации материалов диссертационных исследований, которые полностью отражают суть исследования и его научно-практическое значение.

Заключение

Таким образом, диссертация Саушкиной Светланы Владимировны на тему «Сравнительная оценка клинической эффективности различных изомеров амлодипина у больных артериальной гипертензией 1-2 степени» является научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи – повышение эффективности и безопасности терапии артериальной гипертензии путем сравнительной оценки антигипертензивного и органопротективных эффектов различных изомеров амлодипина у больных артериальной гипертензией 1-2 степени, что

соответствует критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842.

Диссертация и отзыв обсуждены и одобрены на заседании сотрудников кафедры кардиологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения РФ (от 15 октября 2014 г., протокол № 12)

Заведующий кафедрой
ГБОУ ДПО «Российская медицинская
академия последипломного образования»
Министерства здравоохранения России,
доктор медицинских наук, профессор,
Заслуженный деятель науки РФ

Н.А. Мазур

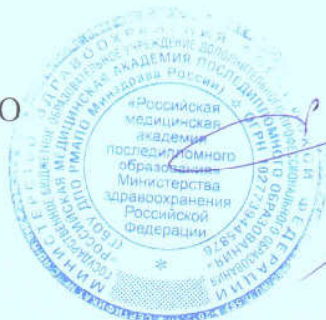
123836, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

Тел.: +7 (499) 252-09-01

E-mail: rmaro@rmaro.ru

Подпись д.м.н., профессора, Заслуженного деятеля науки РФ Н.А. Мазура
заверяю.

Ученый секретарь
ГБОУ ДПО РМАПО
Минздрава России



Савченко Л.М.