

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Саушкиной Светланы Владимировны **«Сравнительная оценка клинической эффективности различных изомеров амлодипина у больных артериальной гипертензией 1-2 степени»**, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

Тема диссертационного исследования Саушкиной С.В. весьма актуальна и не вызывает сомнений у клиницистов. Как известно, в последние годы во многих странах мира удалось добиться снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. При этом одним из важнейших инструментов решения данной задачи была и остается борьба с артериальной гипертензией. Это обусловлено тем, что артериальная гипертензия выступает в качестве ведущего фактора риска инфаркта миокарда, инсульта, хронической сердечной и почечной недостаточности. В то же время артериальная гипертензия является одним из потенциально регулируемых факторов риска.

Значительные достижения современной кардиологии, а также многочисленные рандомизированные клинические исследования, проведенные в последние два десятилетия, позволили повысить успешность диагностики и лечения артериальной гипертензии. Однако до настоящего времени многие вопросы остаются нерешенными, в частности достаточно высока частота неконтролируемой артериальной гипертензии в популяции. Даже в рамках крупных клинических исследований целевое артериальное давление достигается в 70-80% случаев, а на практике не более чем в 25% случаев.

Поэтому одним из важных аспектов повышения эффективности антигипертензивной терапии является создание принципиально новых лекарственных препаратов. При этом актуальным представляется оценка клинической эффективности стереоизомеров существующих лекарств, выделяемых оптически чистых молекул, то есть право- и левовращающих изомеров. Данное направление науки в последние годы получило интенсивное развитие, созданы антагонисты кальция дигидропиридинового ряда, обладающие избирательным действием на медленные кальциевые каналы гладкомышечных

клеток сосудов, что значительно повышает их эффективность и переносимость. Однако отсутствие у левовращающих препаратов амлодипина R-изомера, в какой степени влияет на их эндотелийзависимые терапевтические эффекты, в том числе плеiotропные действия, имеющие важное прогностическое значение, изучено недостаточно.

Рецензируемая диссертация посвящена не только оценке антигипертензивного эффекта левовращающего S-амлодипина, особенно важно сравнительному изучению влияния терапии данным препаратом на широкий спектр терапевтических «мишеней».

Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность сформулированных научных положений, выводов и рекомендаций базируется на адекватном объеме клинического материала, обеспечивающего репрезентативность данного исследования, на использовании современных диагностических методов. Достаточно высокий методологический уровень исследования, отвечающий требованиям «Надлежащей клинической практики» (GCP), делает обоснованными полученные результаты, соответствующие высокому уровню доказательности. Проспективный и сравнительный характер исследования, а также использование адекватных цели и задачам методов статистической обработки материала создают серьезные предпосылки, аргументирующие обоснованность и достоверность положений и выводов диссертационного исследования.

Новизна проведенных исследований и полученных результатов

Научной новизной диссертации является комплексный подход к инструментальной оценке эффективности терапии S-амлодипином в прогностическом обосновании целесообразности его применения у больных артериальной гипертензией с субклиническими поражениями органов-мишеней и метаболическими нарушениями.

Новизной полученных результатов исследования заключается в том, что у S-амлодипина выявлены эндотелийзависимые терапевтические эффекты,

выраженность которых прямо коррелирует со структурно-функциональным ремоделированием артерий и состоянием вегетативного баланса. Показано, что эндотелийзависимые эффекты S-амлодипина имеют линейную зависимость от дозы препарата и в равных дозах не уступают рацемическому амлодипину.

Автором показано, что в равных дозах S-амлодипин по сравнению с рацемическим амлодипином обеспечивает выраженный и быстрое достижение антигипертензивного эффекта, нормализацию циркадного ритма АД и более стабильный контроль суточной variability АД.

На основании собственных данных установлено, что терапия S-амлодипином в отличие от рацемического амлодипина способствует нормализации липидного профиля крови при умеренной дислипидемии, что дает основание полагать об антиатерогенном эффекте препарата.

Также выявлено, что в терапевтически эквивалентных дозах S-амлодипин вызывает достоверное снижение variability ритма сердца, чем рацемический амлодипин.

Значимость результатов, полученных в исследовании, для науки и практики

Полученные автором результаты позволяют обосновать патофизиологические механизмы вазопротективного эффекта S-амлодипина и целесообразность его применения у больных с эндотелиальной дисфункцией при артериальной гипертензии. Представляет научный интерес положение диссертации о том, что S-амлодипин по сравнению с рацемическим амлодипином значительно меньше угнетает прекапиллярный постуральный вазоконстрикторный рефлекс и, не вызывает выраженной афферентной вазодилатации. Этим объясняется минимальное количество нежелательных побочных эффектов S-амлодипина, а также возможное подавление гиперактивации симпато-адреналовой системы, особенно у больных с признаками ремоделирования сердечно-сосудистой системы. По мнению автора диссертации, тенденция к нормализации липидного профиля крови на фоне

терапии S-амлодипином вызвана эффектом нейрогуморальной блокады, что проявляется достоверным повышением вариабельности ритма сердца.

В практическом плане имеет большое значение проведение риск-стратификации побочных эффектов амлодипина, вызванных избыточной афферентной вазодилатацией. В частности, установлено, что предикторами развития отечного синдрома на фоне терапии препаратами амлодипина являются степень прироста показателей эндотелийзависимой вазодилатации и средневзвешенного стандартного отклонения нормальных интервалов R-R, а также величина снижения общего периферического сосудистого сопротивления и систолического АД. Также установлены клинические детерминанты развития отечного синдрома при терапии амлодипином, такие как принадлежность к женскому полу, варикозная болезнь вен нижних конечностей и ожирение.

Оценка диссертации по содержанию в целом, ее завершенности и замечания

Работа написана в традиционном стиле и включает в себя введение, обзор литературы по теме диссертации, обоснование выбора методов инструментальной диагностики и описание клинического материала, трех глав собственных исследований, а также заключение, выводы и практические рекомендации, библиографический список.

В разделе «Введение» диссертации подробно изложена актуальность темы исследования, четко сформулированы цель и задачи, положения, выносимые на защиту, апробация и внедрение в практику результатов работы.

В главе «Обзор литературы» в стиле критического анализа излагаются современные и наиболее актуальные аспекты исследуемой проблемы. Автором использованы ссылки на отечественные и иностранные источники последних 5-10 лет. Всесторонний анализ данных литературы позволило автору грамотно сформулировать цель и задачи исследования, составить протокол исследования.

В главе «Материал и методы исследования» дается подробная клиническая характеристика обследованных 154 больных (85 мужчин и 69 женщин), страдающих артериальной гипертензией 1-2 степени. Длительность

наблюдения за больными составила от 6 месяцев до 12 месяцев, что является оптимальным для решения поставленных задач. Также описан протокол исследования – критерии включения и исключения, режимы лечения, составлен дизайн. Исследование проводилось согласно теме утвержденной научно-исследовательской работы на кафедре терапии, кардиологии и функциональной диагностики ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Минздрава России. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом института. Все это позволяет констатировать, что исследование выполнено достаточно на высоком научно-методическом уровне.

В исследовании использованы современные инструментальные и лабораторные диагностические методы: суточное мониторирование АД и ЭКГ; эхокардиография с использованием аппаратуры экспертного уровня, ультразвуковое доплерография артерий, в том числе определение показателей эндотелиальной функции плечевой артерии и анализ variability ритма сердца. Все это позволило автору успешно решать поставленные задачи. Количественная обработка полученных результатов проводилась с помощью вариационной статистики и пакета прикладных программ Statistica с использованием адекватных статистических методов.

3-я глава диссертации посвящена сравнительной оценке антигипертензивного эффекта и влияния на показатели суточного профиля АД рацемического и S-амлодипина. Выявлено, что в терапевтически эквивалентных дозах рацемического и S-амлодипина, составляющих соотношение 2:1, динамика показателей суточного профиля АД изучаемых препаратов отличаются недостоверно, а в равных дозах изменения показателей суточного профиля АД на фоне терапии S-амлодипином значительно выражены как при 1-й степени, так и при 2-й степени артериальной гипертензии. Автором установлено, что при терапии S-амлодипином в дозе 5 мг/сут и 1-й степени артериальной гипертензии нормализация АД достигается в 66,7% случаев и в дозе 10 мг/сут и у больных со 2-й степенью гипертензии – в 33,3% случаев.

В 4-й главе диссертации сравнивается влияние терапии рацемическим и S-амлодипином на структурно-функциональные показатели ремоделирования левого желудочка и артерий. Автором выявлено, что терапия S-амлодипином на фоне сопоставимого антигипертензивного эффекта обладает выраженным кардио- и вазопротективным эффектами, проявляющимися регрессом гипертрофии левого желудочка и стенки артерий, а также улучшением диастолической функции и эндотелийзависимой вазодилатации. Важно отметить, что на фоне терапии S-амлодипином установлены корреляции эндотелийзависимой вазодилатации с толщиной комплекса интима-медиа, общим периферическим сосудистым сопротивлением и стандартным отклонением нормальных интервалов R-R.

В 5-й главе диссертации подробно изложены гендерные особенности терапии рацемическим и S-амлодипином, а также их влияния на спектральные и временные показатели variability ритма сердца. Особенно следует отметить изучение влияния препаратов на метаболические показатели и сравнение их переносимости. Выявлено, что у больных с гиперактивностью симпатической нервной системы, характеризующейся низкой variability ритма сердца, терапия S-амлодипином в отличие от рацемического амлодипина способствует достижению вегетативного баланса.

В разделе «Заключение» обсуждаются результаты диссертации, сопоставляются известные и спорные стороны изучаемой проблемы, а также обосновываются и конкретизируются основные положения диссертации.

Выводы диссертации конкретны, достаточно аргументированы и соответствуют задачам и цели диссертации. По материалам исследования составлены практические рекомендации, которые внедрены в кардиологические и терапевтические отделения учреждений здравоохранения г. Пензы, а также используются в учебном процессе на кафедре терапии, кардиологии и функциональной диагностики ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования» Минздрава России.

Принципиальных замечаний по рецензируемой диссертации не имеются. Однако возникли некоторые вопросы к автору:

1. На основании чего автор утверждает, что терапия S-амлодипином повышает вариабельность ритма сердца и, возможно, оказывает эффект нейрогуморальной блокады?

2. Каковы патофизиологические механизмы более высокой терапевтической эффективности S-амлодипина у женщин по сравнению с мужчинами?

Рекомендации по использованию результатов диссертационного исследования

Результаты и выводы, сформулированные по данным диссертации, рекомендуется использовать в клинической практике терапевтических и кардиологических отделений стационаров и поликлиник, кардиологического диспансера, а также в учебном процессе в курсах повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей общей практики, терапевтов и кардиологов в институтах последипломного образования.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертационного исследования в научной печати

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. Тематика и содержание опубликованных работ соответствуют теме и разделам диссертационного исследования. Научные положения, выносимые на защиту, достаточно полно отражены в опубликованных работах.

Заключение

Диссертационная работа Саушкиной Светланы Владимировны на тему «Сравнительная оценка клинической эффективности различных изомеров амлодипина у больных артериальной гипертензией 1-2 степени» является законченным, самостоятельным, квалификационным научным трудом, посвященным решению актуальной научной задачи – повышению эффективности и безопасности терапии артериальной гипертензии путем

сравнительной оценки антигипертензивного и органопротективных эффектов различных изомеров амлодипина у больных артериальной гипертензией 1-2 степени. Выводы и положения диссертации имеют важное научно-практическое значение. Диссертация Саушкиной С.В. соответствует требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждение ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

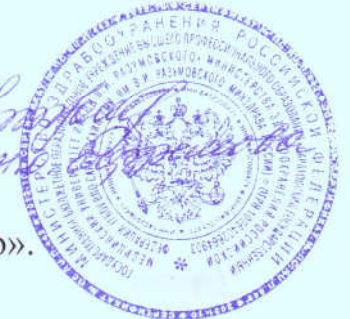
Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
 профессор кафедры терапии ФПК и ГПС
 ГБОУ ВПО «Саратовский государственный
 медицинский университет им. В.И. Разумовского»
 Минздрава России,
 410012, г.Саратов, ул. Б. Казачья, 112.
 Тел.: (8452) 66-97-00, 51-15-32
 Факс: (8452) 51-15-34
 E-mail: meduniv@sgmu.ru

Гриценгер В. Р.

20.10.14.

ПОДПИСИ
 ЗАВЕРЯЮЩИЙ
 НАЧАЛЬНИК ОК СГМУ



Подпись профессора, д.м.н. Гриценгера В.Р. «Заверяю».