

## 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

**Актуальность темы.** Диссертационное исследование Саушкиной С.В. посвящено одной из важных проблем клинической кардиологии – поиску путей оптимизации эффективности и безопасности терапии артериальной гипертензии. Как известно, эффективного контроля артериального давления с использованием современных антигипертензивных препаратов и их комбинаций можно добиться в 70-80% случаев. Поэтому, в последних рекомендациях Европейского и Российского общества кардиологов особое внимание уделено важности достижения целевых значений артериального давления и максимального снижения риска кардиоваскулярных осложнений.

В этом плане представляется актуальным изучение эффективности и безопасности антигипертензивных препаратов, создаваемых на основе оптически чистых молекул, то есть активных стереоизомеров вещества. В последние годы постоянно увеличивается арсенал антигипертензивных препаратов, в том числе, из класса антагонистов кальция, состоящих только из левовращающего изомера.

Диссертационная работа Саушкиной С.В. посвящена сравнительной оценке рацемического и левовращающего изомера амлодипина у больных артериальной гипертензией 1-2 степени, имеющих риск-факторы и бессимптомные поражения органов-мишеней. Необходимо отметить, что вопрос об органопротективной эффективности левовращающего амлодипина пока еще дискутируется. Это объясняется отсутствием в его составе правовращающего изомера, который обладает эндотелийзависимыми эффектами. Известные исследования посвящены изучению в основном

антигипертензивного эффекта левовращающего амлодипина, сравнительной оценке побочных эффектов.

В рецензируемой работе автором предприняты попытки оценить кардио- и вазопротективные эффекты левовращающего амлодипина, его влияние на метаболические риск-факторы, а также на нейрогуморальную регуляцию сердечно-сосудистой системы при артериальной гипертензии 1-2 степени.

### **Новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации**

Новизна диссертационного исследования состоит в том, что автором на основании изучения различных детерминант, характеризующих функции сосудистого эндотелия, доказано, что левовращающий амлодипин обладает эндотелийзависимыми эффектами, имеющих, возможно, плеiotропное влияние. Установлено, что левовращающий амлодипин в равных дозах с рацемическим амлодипином вызывает выраженную эндотелийзависимую вазодилатацию, которая коррелирует со структурно-функциональным ремоделированием артерий и симпатической гиперактивностью.

Принципиально новым положением диссертации является уточнение предикторов развития побочных эффектов амлодипина, обусловленных избыточной афферентной вазодилатацией. В частности, установлено, что степень увеличения эндотелийзависимой вазодилатации и вариабельности ритма сердца, а также выраженное снижение общего периферического сосудистого сопротивления часто ассоциируются с развитием отечности ног. Кроме того, показано, что женщины, особенно при наличии варикозной болезни вен и ожирения, более склонны к развитию отечного синдрома.

### **Степень достоверности научных положений и выводов диссертации**

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений и доказывается репрезентативностью участников исследования, адекватными сроками наблюдения, использованием в работе высокоинформативных лабораторных и



инструментальных методов диагностики: холтеровское мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование АД, доплер-эхокардиография, ультразвуковая доплерография плечевой и общей сонной артерий, определение метаболических показателей.

Результаты исследования автором обработаны с помощью стандартных методов вариационной статистики и с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 6.0. Широкий выбор способов статистического анализа позволил автору достаточно высоко аргументировать выводы и положения диссертации, выносимые на защиту.

Диссертация выполнялась согласно требованиям надлежащей клинической практики (Good clinical practice) и с учетом рекомендаций Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации, а также на основе разработанного протокола клинического исследования.

#### **Связь темы диссертации с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Тема диссертации Саушкиной С.В. «Сравнительная оценка клинической эффективности различных изомеров амлодипина у больных артериальной гипертензией 1-2 степени», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, утверждена на заседании Ученого совета ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения Российской Федерации 27 марта 2012 года (протокол № 3) и выполнено в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России (№ государственной регистрации – 01200603674).

#### **Значимость полученных автором результатов для науки и практики**

Полученные результаты, подтверждающие влияние левовращающего амлодипина на функцию эндотелия, могут стать серьезными предпосылками, для проведения масштабных рандомизированных клинических исследований у больных артериальной гипертензией с высоким кардиоваскулярным риском

с оценкой основных «конечных точек», учитывающих эндотелийзависимые эффекты терапии левовращающим амлодипином.

Выявленные корреляции эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии с толщиной интима-медиа и показателями вариабельности ритма сердца дают автору основание считать, что левовращающий амлодипин влияет на функцию эндотелия, которая может быть не обусловлена антигипертензивным эффектом препарата. Это является дополнительным аргументом в пользу эндотелийзависимых плеiotропных эффектов левовращающего амлодипина, и позволяет использовать препараты левовращающего амлодипина в лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Нормализация вегетативного баланса и липидкорректирующий эффект при терапии левовращающим амлодипином выгодно отличают его от препаратов рацемического амлодипина и расширяют терапевтический диапазон. 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.

#### **Оценка диссертации по содержанию в целом, ее завершенности и замечания**

Диссертационная работа изложена на 146 страницах печатного текста, имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа содержит 38 таблиц и 29 рисунков. Библиографический указатель включает 176 источников, в том числе из них 79 отечественных и 97 иностранных авторов.

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



В главе «Обзор литературы» изложено современное положение исследуемой проблемы и освещены современные и наиболее актуальные аспекты исследования. При этом автором использованы ссылки на отечественные и иностранные источники последних 5-10 лет. Подробный анализ данных литературы позволил автору четко сформулировать цель и задачи исследования и составить протокол исследования.

В главе «Материал и методы исследования» дана полная клиническая характеристика обследованных 154 больных (85 мужчин и 69 женщин) артериальной гипертензией 1-2 степени. Подробно описан протокол исследования, составлен дизайн, уточнены этапы клинико-инструментальных исследований, описаны схемы лечения.

Автором диссертации аргументирована целесообразность использования методов инструментальной диагностики и описаны условия их выполнения. Использованные инструментальные методы адекватны задачам диссертации и информативны. Проведена диагностика эндотелиальной функции артерий и оценка вариабельности ритма сердца.

В 3-й главе диссертации обсуждаются результаты сравнительной оценки антигипертензивного эффекта рацемического и левовращающего амлодипина. Автором установлено, что у больных артериальной гипертензией 1-2 степени антигипертензивный эффект левовращающего амлодипина в равных дозах с рацемическим амлодипином оказывается достоверно выше, а в терапевтически эквивалентных дозах, составляющих 1:2, не уступает таковому. Показано, что терапия левовращающим амлодипином способствует более быстрому достижению целевых значений АД, выраженному снижению суточной вариабельности и нормализации циркадного ритма АД.

4-я глава диссертации посвящена сравнительной оценке влияния терапии рацемическим и левовращающим амлодипином на структурно-функциональные показатели ремоделирования левого желудочка и общей сонной артерии. Выявлено, что левовращающий амлодипин обладает не только кардиопротективным эффектом, но и вызывает регресс

ремоделирования сосудистой стенки и увеличение эндотелийзависимой вазодилатации. Автором показано, что в равных дозах органопротективные эффекты левовращающего амлодипина превышают таковые у рацемического амлодипина.

В 5-й главе диссертации подчеркиваются гендерные различия терапии препаратами амлодипина, свидетельствующие о том, что у женщин антигипертензивный и органопротективные эффекты амлодипина более выражены, чем у мужчин. Представляется важным положение диссертации о том, что влияние терапии левовращающим амлодипином на показатели variability ритма сердца и липидного обмена более выражено, чем при терапии рацемическим амлодипином. По мнению автора, минимальное количество побочных эффектов левовращающего амлодипина объясняется не только использованием малых доз препарата, но и менее выраженной эндотелийзависимой вазодилатацией.

В «Заключение» диссертации автором изложено подробное обсуждение полученных результатов, их сопоставление с известными работами, а также обоснование и конкретизация основных положений диссертации.

Выводы диссертации лаконичны, достаточно аргументированы и соответствуют задачам и цели диссертации. Практические рекомендации, составленные по материалам исследования, внедрены в кардиологические и терапевтические отделения учреждений здравоохранения г. Пензы, используются в учебном процессе на кафедре терапии, кардиологии и функциональной диагностики ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России.

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

1. Существуют ли рациональные комбинации левовращающего амлодипина с другими препаратами, взаимно нейтрализующими развитие отека?



2. Терапевтический эффект взаимодействия левовращающего амлодипина с другими классами антигипертензивных препаратов отличается ли от комбинаций рацемического амлодипина с аналогичными препаратами?

В целом работа заслуживает положительной оценки. Таблицы и рисунки, представленные в работе в большом количестве, достаточно полно иллюстрируют и отражают результаты диссертационной работы.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

### **Рекомендации по использованию результатов диссертационного исследования**

Результаты и выводы, сформулированные по данным диссертации, рекомендуется использовать в работе терапевтических и кардиологических отделений стационаров и поликлиник, а также в системе последипломного образования кардиологов, терапевтов и врачей общей практики на курсах повышения квалификации и профессиональной переподготовки.

### **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, которые полностью отражают суть исследования и его научно-практическое значение. Тематика и содержание опубликованных работ соответствуют теме и разделам диссертационного исследования.

### **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 – поиску путей оптимизации эффективности и безопасности терапии артериальной гипертензии с оценкой антигипертензивного и органопротективных

эффектов левовращающего амлодипина. 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:**

заведующий кафедрой «Внутренние болезни»  
Медицинского института ФГБОУ ВПО  
«Пензенский государственный университет»  
Минобрнауки России,  
доктор медицинских наук, профессор

Ф.К. Рахматуллов

440026, г. Пенза, ул. Красная, 40.  
Тел. 8 (8412)43-89-41; e-mail: pgu-vb2004@mail.ru

Подпись профессора, д.м.н. Рахматуллова Ф.К. «Заверяю»

Ученый секретарь ПГУ



О.С. Дорофеева

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2014 г.