

## ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Гиляревского Сергея Руджеровича на диссертацию Кузнецовой Ирины Владимировны «Антигипертензивные и плейотропные эффекты моно- и комбинированной антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертонией и ожирением», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология**

### *Актуальность темы*

Артериальная гипертония (АГ) в современном мире является глобальной проблемой. С повышенным уровнем артериального давления (АД) связано, как минимум, 7,6 миллионов смертей в мире ежегодно. Целевых уровней АД при лечении достигают лишь 30-50% больных (в России еще меньше: 21-23%), а именно постоянная и адекватная нормализация АД является прогностическим критерием. У лиц, страдающих ожирением, АГ встречается в 2,9 раза чаще, чем у лиц с нормальной массой тела. АГ и нарушенный жировой обмен потенцируют друг друга в отношении влияния и на факторы, вовлеченные в атеротромбогенез. Ожирение часто повышает степень АГ, требует больших доз антигипертензивных препаратов (АГП) и ухудшает приверженность пациентов терапии. Оценка выраженности различных эффектов АГП при нарушенном жировом обмене позволит уточнить возможность их применения у таких пациентов. На сегодняшний день не существует единой медикаментозной стратегии лечения тучных больных АГ. Поэтому поиск оптимальной антигипертензивной терапии (АГТ), поиск критериев достаточности антигипертензивного эффекта, позволяющих выявить «скрытую» неэффективность лечения, представляется весьма важным.

Повышение АД – одно из основных характерных проявлений гиперсимпатикотонии, играющей важную роль в генезе как АГ, так и ожирения. Лечение больных АГ и ожирением должно быть направлено не только на снижение АД в условиях покоя, но и на подавление нейроадренергической активности, поддерживающей повышенный уровень

АД. В связи с этим является актуальным исследование антигипертензивных эффектов фармакологических препаратов на фоне провокационных тестов, моделирующих условия развития гипертензивной реакции, например, посредством изометрической нагрузки.

### ***Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций***

Основой работы является грамотно спланированное перекрестное рандомизированное клиническое исследование. Протокол содержит четкие критерии включения и исключения. Объем, дизайн и методология достаточны для достижения поставленной цели.

Особенностью методов исследования является использование уникальной пробы с ручной изометрической физической нагрузкой (ИФН), которая проводится с помощью динамометра. Изучаются АД и частота сердечных сокращений, регистрирующиеся перед пробой и в конце 3-й минуты сжимания динамометра (значение на пике нагрузки); прирост этих параметров является разницей между значениями на пике нагрузки и перед нагрузкой.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы SAS, стандартных методов описательной статистики и известных критериев значимости: хи-квадрат Пирсона, t-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни, F-критерий Фишера. Различия рассматривались как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

В связи с чем полученные результаты, выводы, рекомендации являются достоверными и обоснованными.

### ***Научная новизна и практическая значимость полученных результатов.***

Научная новизна заключается в проведении сравнительной фармакодинамической оценки, а также в изучении влияния на

метаболические эффекты двух препаратов амлодипина (референтного и воспроизведенного) в виде монотерапии и комбинированном применении с лизиноприлом и карведилолом.

Впервые изучалось влияние обоих препаратов на агрегационную способность тромбоцитов. Обращает на себя внимание, что воспроизведенный амлодипин усиливал последнюю, а референтный, напротив, понижал ее.

Впервые показано, что, имея сопоставимый антигипертензивный эффект по данным офисного измерения АД, суточного мониторирования АД (СМАД), референтный и воспроизведенный амлодипин по-разному влияют на выраженность гипертензивной реакции при нагрузочной пробе.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что комбинации воспроизведенного амлодипина с карведилолом или лизиноприлом имеют сопоставимое снижение АД при офисном измерении и СМАД, но по-разному влияют на выраженность гипертензивной реакции при пробе с ручной ИФН: комбинация с карведилолом имеет приоритет в снижении уровня «нагрузочной гипертензии».

На примере больных АГ и ожирением автором предложены критерии «нагрузочной гипертензии», индуцированной ИФН: повышение уровня САД на пике ручной ИФН  $\geq 150$  мм рт.ст., при клиническом измерении в покое и перед ИФН  $\geq 130$  мм рт.ст.

В клинической практике для оценки эффективности АГТ и выявления «скрытой неэффективности лечения» автором рекомендуется применять провокационные тесты, в частности пробу с ручной ИФН интенсивностью 30% от максимальной, моделирующую гипертензивную реакцию.

Важное практическое значение имеет впервые показанная возможность прогнозирования показателей СМАД с помощью ручной ИФН, выявленная на основе корреляционных связей уровня АД на пике ИФН, приростом АД в ответ на ИФН и некоторыми параметрами суточного профиля АД.

### *Оценка содержания работы.*

Диссертационная работа написана согласно общепринятым правилам, состоит из введения и 4 глав, содержащих обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, а также выводы, практические рекомендации и список литературы. Диссертация изложена на 161 странице, дополнена 16 таблицами и 17 рисунками. Список литературы состоит из 322 литературных источника, среди которых имеется достаточное количество публикаций последних 5 лет.

Актуальность темы, цель, конкретные задачи написаны обоснованно и четко.

В обзоре литературы раскрывается современное состояние проблемы, эпидемиология АГ и ожирения, особенности течения АГ у тучных пациентов и логично вытекающая из этого специфика подходов к лечению АГ. В главе имеются множественные ссылки на источники.

В главе «Материалы и методы» представлена схема исследования, протокол и этапы исследования, характеристика пациентов, материалов и методов исследования. Работа выполнена на должном научно-исследовательском уровне. Включено 44 пациента с АГ 1-2 степени и ожирением, которые прошли два этапа исследования: I этап монотерапии - сравнительное, перекрестное РКИ (n=30) с рандомизацией в 2 группы – референтный или воспроизведённый амлодипин; II этап комбинированной АГТ - сравнительное РКИ (n=28) в параллельных группах с рандомизацией в 2 группы: комбинация воспроизведённого амлодипина с лизиноприлом и комбинация воспроизведённого амлодипина с карведилолом. Описаны статистические методы обработки результатов.

Наибольший интерес представляет глава, посвященная результатам исследования, где подробно и последовательно излагаются собственные данные. В работе используются различные способы оценки эффективности АГТ, особого внимания заслуживает изучение способности назначенной схемы лечения контролировать гипертензивную реакцию организма,

развивающуюся в ответ на изометрическую нагрузку. ИФН провоцируют неадекватное повышение АД и наибольшее возрастание постнагрузки на сердце. В период выполнения ручной ИФН в значительной степени увеличивается потребность миокарда в кислороде, увеличивается частота сердечных сокращений и величины двойного произведения. И только на фоне лечения референтным амлодипином в ответ на ИФН не отмечалось дополнительного прироста систолического АД. Коэффициент соответствия дозы воспроизведенного амлодипина составляет 1,2, а при ИФН 1,4.

Глава «Обсуждение результатов» обобщает полученные данные, в ней приводится сравнительный анализ результатов, предлагается метод прогнозирования среднего уровня АД за день и полные сутки, которые могли быть установлены при СМАД, с помощью экономичного теста с ручной ИФН. Даны обоснования выдвигаемых предположений.

Выводы формулируются грамотно, выстроены логично, соответствуют исходно сформулированным задачам. Заявленные прогнозы последовательно вытекают из установленной автором корреляционной зависимости характера реакции САД в ответ на ручную ИФН от значений САД при СМАД. Применение перспективных уравнений, предложенных в работе, позволяет без фактического проведения СМАД прогнозировать уровни среднего АД за день и полные сутки, выполняя только тест с ручной ИФН. В завершении изложены четкие практические рекомендации.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации, соответствует сути проведенной работы.

### ***Заключение***

Таким образом, диссертация Кузнецовой Ирины Владимировны на тему «Антигипертензивные и плейотропные эффекты моно- и комбинированной антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертонией и ожирением», выполненная под руководством д.м.н., профессора Бубновой Марины Геннадьевны, представленная на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук, является законченной, научно-квалификационной работой, решающей важную научно-практическую задачу – изучение в совокупности антигипертензивных и плейотропных эффектов АГП и разработка новых критериев оценки АГТ с помощью простого и доступного в реализации метода, что значимо для практической медицины.

Диссертационная работа Кузнецовой Ирины Владимировны полностью соответствует всем требованиям, в том числе п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденному постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, в редакции от 21.04.2016 г. №335, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – «кардиология».

Официальный оппонент:

Профессор кафедры клинической фармакологии и терапии  
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская непрерывного профессионального образования» Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор

Гиляревский Сергей Руджерович

Подпись д.м.н., профессора Гиляревского С.Р. заверяю:

Ученый секретарь совета  
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская непрерывного профессионального образования» Минздрава России  
профессор



Савченко Людмила Михайловна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.  
Телефон: 8-499-252-21-04  
E-mail: rmapo@rmapo.ru

«30» сентября 2019 г.

**В диссертационный совет Д 208.016.01**

при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

(Петроверигский пер., д.10, стр.3, г. Москва, 101990)

**СВЕДЕНИЯ**

об официальном оппоненте по кандидатской диссертации Кузнецовой Ирины Владимировны на тему «Антигипертензивные и плейотропные эффекты моно- и комбинированной антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертонией и ожирением», по специальности 14.01.05 – Кардиология, медицинские науки

Фамилия, Имя, Отчество (полностью), дата рождения, гражданство	Ученая степень, наименование отрасли науки, научная специальность, по которой защищена диссертация, ученое звание (при наличии)	Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент представления отзыва)	Занимаемая должность в организации (на момент представления отзыва)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет, близкие по теме оппонируемой диссертации)
Гиляревский Сергей Руджерович, 05.02.1961, Российская Федерация	доктор медицинских наук 14.00.06 – кардиология, мед.науки, профессор	ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.	профессор кафедры клинической фармакологии и терапии	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Подходы к выбору антигипертензивного препарата при использовании более низких целевых уровней артериального давления. //Российский кардиологический журнал. 2017. Т. 22. № 12. С. 90-96.</li> <li>2. Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М., Захарова Г.Ю., Синицина И.И. Фармакологическая обоснованность сочетания амлодипина, лизиноприла и розувастатина в трехкомпонентном комбинированном препарате. //Consilium Medicum. 2016. Т. 18. № 10. С. 66-70.</li> <li>3. Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М., Захарова Г.Ю., Синицина И.И. "Новейшая история" лекарственной терапии больных артериальной гипертонией: только ли антигипертензивная терапия? //Consilium Medicum. 2016. Т. 18. № 5. С. 36-42.</li> </ol>

				<p>4. Арутюнов Г.П., Недогода С.В., Гиляревский С.Р., Баранова Е.И., Драпкина О.М. Сложные вопросы лечения артериальной гипертензии: влияние повышенной частоты сердечных сокращений и сопутствующих заболеваний на выбор антигипертензивной терапии в практике кардиолога и терапевта. заключение совета экспертов. //Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015. Т. 11. № 1. С. 63-67.</p> <p>5. Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Роль дигидропиридиновых антагонистов кальция при лечении больных с артериальной гипертензией и ожирением в соответствии с современными клиническими рекомендациями. //Российский кардиологический журнал. 2014. Т. 19. № 4. С. 113-119.</p>
--	--	--	--	---

Профессор кафедры клинической фармакологии и терапии  
ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор

Подпись Гиляревского С.Р. заверяю

Ученый секретарь совета  
ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России,  
профессор

Гиляревский С.Р.

Савченко Л.М.



« 17 » октября 2018 г.