«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
д.б.н. Ребриков Денис Владимирович

_____

«22» января 2019 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России) о научно-практической значимости диссертационной работы Кузнецовой Ирины Владимировны «Антигипертензивные и плейотропные эффекты моно- и комбинированной антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертонией и ожирением», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, медицинские науки

Актуальность темы выполненной работы

Приоритетной задачей современного здравоохранения в настоящее время остается оптимизация лечения больных артериальной гипертонией (АГ), поскольку это заболевание вносит существенный вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений. Распространенность АГ в России сегодня составляет 44%. Вероятность развития АГ увеличивается с ростом частоты ожирения у лиц обоего пола в 4,5-11,8 раза. Известно, что нарастание массы тела у больных АГ может снижать активность антигипертензивного препарата (АГП), часто требует назначение больших доз препаратов, что может увеличивать вероятность развития нежелательных явлений. При этом в современных международных и национальных рекомендациях не представлены предпочтения в отношении АГП, назначаемых в качестве препаратов первого выбора для лечения АГ у тучных людей.

Помимо проблемы выбора класса АГП перед врачом остро стоит и проблема выбора между референтным и воспроизведенным препаратом, которая решается только в рамках сравнительных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ).

Важную роль в генезе АГ и ожирения играет гиперсимпатикотония, которая достигает максимальной степени выраженности в условиях физиологического стресса. В этой связи целесообразно проведение РКИ, оценивающих эффективность антигипертензивной терапии (АГТ) на фоне провокационных тестов, например, в условиях ручной изометрической физической нагрузки (ИФН), моделирующих гипертензивную реакцию.

Учитывая неоднородность АГП по фармакокинетическим свойствам, органопротективной и клинической эффективности, актуальным является проведение дальнейших РКИ по прямому сравнению эффектов (антигипертензивного, метаболического и противоатеротромбогенного) комбинированной терапии у пациентов с АГ и ожирением. В связи с чем представляется актуальным решение вопроса о приоритетности разных комбинаций АГП и задача поиска оптимальной стартовой АГТ у тучных пациентов с АГ.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Кузнецовой И.В. выполнена в соответствии с научно-исследовательской работой ФГБУ НМИЦ ПМ Минздрава России по теме «Разработка технологий оценки качества вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в рамках стационара и первичной медико-санитарной помощи» (Регистрационный номер №0120135211 от 12.02.2013 г.).

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна представленной работы заключается в том, что автором впервые в рамках перекрестного РКИ проведено сравнение

антигипертензивной и плейотропной активности двух препаратов амлодипина – референтного и воспроизведённого. На основании комплексного клинико-инструментального обследования впервые дана сравнительная оценка влияния терапии изучаемыми препаратами на уровни офисного артериального давления (АД), суточный профиль АД, маркеры атеротромбогенеза и качество жизни пациентов с АГ и ожирением.

Показано сопоставимое влияние двух препаратов амлодипина в эквивалентных дозах на динамику основных фармакодинамических показателей – АД и частоту сердечных сокращений, измеряемых в положениях больного сидя, стоя и при суточном мониторировании АД (СМАД).

Впервые антигипертензивный эффект препаратов амлодипина изучен при применении теста с ручной ИФН, моделирующего гипертензивную реакцию. Выявлена разная антигипертензивная способность референтного и изучаемого воспроизведённого амлодипина влиять на выраженность гипертензивной реакции при нагрузочном тесте.

Впервые показано, что использование изучаемого воспроизведённого амлодипина, в отличие от референтного, усиливает агрегационную способность тромбоцитов. Также обнаружено, что два препарата амлодипина имели различный профиль переносимости.

Впервые у больных АГ 1-2 степени и ожирением в РКИ сравнивалась антигипертензивная и плейотропная активность двух комбинаций воспроизведённого амлодипина с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – лизиноприлом или неселективным бета-адреноблокатором (БАБ) с блокирующим действием α_1-адренорецепторов – карведилолом лизиноприлом или БАБ – кардведилолом.

Важным результатом научного исследования, явилось установление, что комбинации амлодипина с лизиноприлом или карведилолом, обеспечивая сопоставимое снижение АД при офисном измерении и суточном мониторировании, по-разному влияют на выраженность гипертензивной

реакции при пробе с ручной ИФН. Комбинация амлодипина с карведилолом имела доказанный приоритет у тучных больных с АГ в снижении «нагрузочной гипертонии».

Результаты исследования позволили научно обосновать явные преимущества комбинированной АГТ (низко- и среднедозовой) по сравнению с монотерапией у больных с АГ 1-2 степени и ожирением в более быстром достижении целевого уровня АД, обеспечении многообразия плейотропного эффекта и нивелирование возможных отрицательных последствий монотерапии средними и максимальными дозами.

На основании полученных в работе научных данных впервые предложены критерии «нагрузочной гипертонии», индуцированной пробой с ручной ИФН, а также предложены критерии, оценивающие эффективность АГТ с помощью ручной ИФН.

Представляется целесообразным отметить, что автором впервые продемонстрирована возможность прогнозирования показателей СМАД посредством использования теста с ручной ИФН.

Значимость полученных результатов для медицинской науки и практики

Проведенный Кузнецовой И.В. сравнительный анализ влияния референтного и воспроизведённого амлодипина в разных дозах и режимах (монотерапии или комбинации с лизиноприлом/карведилолом) на показатели АД при офисном измерении, СМАД и выполнении теста с ручной ИФН, а также маркеры атеротромбогенеза и показатели качество жизни необходимо учитывать при оптимизации терапии больных с АГ 1-2 степени, страдающих ожирением.

Полученные в работе научные данные показывают целесообразность использования низко- и среднедозовой комбинированной АГТ (амлодипина с лизиноприлом или карведилолом) уже при стартовом лечении больных АГ 1-

2 степени и ожирением. При этом обозначены особенности влияния изучаемых комбинаций и их преимущества перед монотерапией.

В диссертационном исследовании обоснована возможность применения в клинической практике простого и доступного теста с ручной ИФН для выявления скрытой АГ и дополнительной оценки эффективности, назначаемой АГТ.

Установлено, что предложенные в работе формулы позволяют без проведения СМАД прогнозировать уровни среднего систолического АД (САД) за день и полные сутки, выполняя только тест с ручной ИФН.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций работы Кузнецовой И.В. не вызывает сомнений. Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием современных методов обследования.

В работу включены 44 пациента с АГ 1-2 степени и ожирением. Исследование включало два этапа: I этап монотерапии – сравнительное, перекрестное РКИ (n=30) с рандомизацией в 2 группы – референтный или воспроизведённый амлодипин, каждому курсу лечения предшествовал период «отмывания» продолжительностью 2 недели; 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 карведилолом.

При сравнительном изучении эффективности терапии использовали достаточное количество параметров; для дополнительной оценки антигипертензивных эффектов моно- и комбинированной АГТ применяли тест с ручной ИФН.

Точность, степень обоснованности и достоверность полученных результатов не вызывает сомнения, поскольку использовались

высокоинформативные методы обследования пациентов. Проведенная статистическая обработка полученной информации соответствует современным стандартам медицинской статистики.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов, приведенных в диссертационном исследовании

Результаты выполненного исследования, выводы и практические рекомендации имеют непосредственный выход в клиническую практику. Они дополняют рекомендации по ведению пациентов с АГ и ожирением, решают проблему повышения качества лечебно-диагностического процесса.

Предлагаемый способ прогнозирования средних уровней САД за день и полные сутки посредством применения теста с ручной ИФН особенно необходим при необходимости многократного применения СМАД с целью оценки эффективности АГТ, а также а также при отсутствии в лечебном учреждении приборов для СМАД или их неисправности. Ручной динамометр наряду с тонометром может входить в обязательное оснащение рабочего кабинета врача-кардиолога или терапевта.

Применение перспективных уравнений, предложенных в работе, позволяют без фактического проведения СМАД прогнозировать уровни среднего САД за день и полные сутки, выполняя только тест с ручной ИФН.

Сформулированные в диссертации научные положения могут быть внедрены в практику отделений кардиологического и терапевтического профиля лечебных учреждений стационарного типа, амбулаторно-поликлинических учреждений и в педагогический процесс при обучении студентов, интернов, ординаторов, слушателей циклов последипломного образования врачей по специальностям «Терапия» и «Кардиология».

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация написана в соответствии с общепринятыми правилами, изложена на 161 страницах. Состоит из введения, четырех глав – обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных

исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Библиография включает 322 источника (81 отечественных и 242 зарубежных). Диссертация содержит 16 таблиц и 17 рисунков.

В первой главе «Обзор литературы» на 38 страницах в полной мере на основании изучения большого количества зарубежных и отечественных источников освещает актуальность проблемы, представляются данные об эпидемиологии АГ и ожирения, современные подходы к лечению АГ. Глава изложена в доступной форме и содержит достаточное количество научных данных с четкими ссылками на источники. При анализе материала автором проявлена большая эрудиция и понимание проблемы.

Вторая глава диссертации посвящена описанию материалов и методов исследования. В ней представлены принципы и методология проведенного двухэтапного сравнительного исследования, характеристика пациентов, материала и методов исследования, используемых в данной работе. Глава написана достаточно подробно и хорошо отражает высокий методический уровень диссертации.

Третья глава работы отражает результаты собственного исследования. В конце каждого раздела дается краткое обсуждение по итогам исследования. Достоинством работы является проведение сравнительных РКИ, дающих полное представление о возможностях моно- и комбинированной АГТ в лечении пациентов с АГ 1-2 степени, страдающих ожирением. В работе подтверждается важность сравнительного изучения воспроизведённого препарата с оригинальным. Показано, что дополнительную информацию об антигипертензивной эффективности АГП можно получить посредством применения простого и доступного теста с ручной ИФН.

В главе «Обсуждение полученных результатов» автором в сравнительном аспекте с данными мировой литературы обсуждены полученные в работе результаты.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам диссертации, обоснованы, четко сформулированы и логически вытекают из представленных результатов исследования.

Следует отметить последовательное и логичное изложение материала, которое позволяет в полной мере дать оценку точке зрения автора.

Автореферат оформлен в соответствии требованиями и полностью соответствует материалам, представленным в диссертационной работе. По теме диссертации опубликованы 4 научные работы, в т.ч. 3 статьи в рецензируемых журналах, включенных в перечень ВАК, в которых в полной мере изложены основные материалы диссертационной работы, что подтверждает полноту опубликования результатов диссертационного исследования.

В целом работа производит благоприятное впечатление. Результаты исследования имеют несомненное научное и практическое значение.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертационной работы нет.

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 самостоятельной, законченной, научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научно-практической задачи – оптимизации терапии больных артериальной гипертонией и ожирением, что имеет важное значение для кардиологии.

Диссертационная работа Кузнецовой И.В. полностью соответствует всем требованиям, в том числе п.9 «Положения о присуждении ученых

степеней», утвержденному Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, в редакции от 21.04.2016 г. №335, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – «Кардиология» (медицинские науки).

Настоящий отзыв на диссертацию обсужден и одобрен на заседании кафедры общей терапии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, протокол заседания № 1 от «21» января 2019 г.

Заведующая кафедрой общей терапии
факультета дополнительного профессионального
образования ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор,
специальность 14.01.05 (кардиология)

Потешкина Наталия Георгиевна

Подпись д.м.н., профессора Потешкиной Н.Г. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент Милушкина Ольга Юрьевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации:

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
Телефон: 8 (495) 434-03-29, 8 (495) 434-61-29
E-mail rsmu@rsmu.ru
Сайт http://rsmu.ru /

«22» января 2019 г.

В диссертационный совет Д 208.016.01

при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по кандидатской диссертации Кузнецовой И.В. на тему: «Антигипертензивные и плейотропные эффекты моно- и комбинированной антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертонией и ожирением»
по специальности 14.01.05 – кардиология, мед.науки

Полное и сокращенное название ведущей организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России)
Фамилия Имя Отчество, Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Лукьянов Сергей Анатольевич, доктор биологических наук, академик РАН, Ректор
Фамилия Имя Отчество лица, утверждающего отзыв ведущей организации, ученая степень, отрасль науки, ученое звание, должность	Ребриков Денис Владимирович, доктор биологических наук, проректор по научной работе 03.00.15 – генетика 00.03.03 – молекулярная биология
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, отрасль науки, научные специальности, по которым защищена диссертация, ученое звание, должность сотрудника подразделения,составившего отзыв ведущей организации	Потешкина Наталья Георгиевна, доктор медицинских наук, профессор, специальность 14.01.05 – кардиология, заведующая кафедрой общей терапии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России
Список основных публикаций работников подразделения ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)	1. Потешкина Н.Г., Крылова Н.С., Сванадзе А.М., Трошина А.А.Гемодинамическая стабильность пациента с артериальной гипертензией: новые возможности трехкомпонентной терапии. //Российский кардиологический журнал. 2017. Т. 22. № 10. С. 118-123. 2. Потешкина Н.Г., Белоглазова И.П., Могутова П.А. Суточное мониторирование артериального давления в оценке жесткости аорты у больных артериальной гипертонией пожилого возраста. //Российский кардиологический журнал. 2015. Т. 20. № 4. С. 27-31. 3. Хашиева Ф.М., Демкина А.Е., Крылова Н.С., Ковалевская Е.А., Потешкина Н.Г. Кардиоваскулярная гемодинамика и особенности суточного профиля ад у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией и неадекватной реакцией ад на физическую нагрузку. //Российский кардиологический журнал. 2015. Т. 20. № 5. С. 76-81. 4. Трошина А.А., Потешкина Н.Г. Артериальная гипертензия при коморбидной патологии: вопросы терапии. //РМЖ. 2015. Т. 23. № 27. С. 1630-1632.

	5. Потешкина Н.Г., Хашиева Ф.М. Эффективность фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина при лечении больных артериальной гипертонией. клиническое наблюдение. //Терапевтический архив. 2014. Т. 86. № 12. С. 81-84. 6. Потешкина Н.Г. Комбинированный препарат периндоприла и амлодипина в лечении артериальной гипертензии: эффективно, безопасно, оптимально. //ConsiliumMedicum. 2014. Т. 16. № 5. С. 10-14.

Адрес ведущей организации

Индекс	117997
Объект	ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
город	г. Москва
Улица	ул. Островитянова
Дом	1
Телефон	8 (495) 434-03-29, 8 (495) 434-61-29
e-mail	rsmu@rsmu.ru
Web-сайт	http://rsmu.ru/

Ведущая организация подтверждает, что соискатель и его научный руководитель(и) не являются ее сотрудниками, и не имеют научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент Милушкина О.Ю.

«31» октября 2018 г.