

О Т З Ы В

официального оппонента на диссертационную работу Налётовой Ольги Сергеевны на тему "Эффективность лечения больных гипертонической болезнью комбинацией алискирена и небиволола", представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

Актуальность темы диссертации

Несмотря на существующие достижения в лечении артериальной гипертензии, остаётся много нерешённых проблем, касающихся, в частности, оптимизации и повышения эффективности антигипертензивной терапии. Поэтому нет необходимости доказывать, что разработка и внедрение в клиническую практику новых подходов к совершенствованию терапии артериальной гипертензии остаются одними из важных задач современной кардиологии.

Существующие схемы антигипертензивной терапии и комбинации антигипертензивных препаратов существенно различаются по своей клинической эффективности. Фармакологический контроль повышенной активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы во многих случаях позволяет обеспечить адекватный контроль уровня артериального давления. В этой связи представляется перспективным предложенное использование комбинированной антигипертензивной терапии, включающей прямой ингибитор активности ренина – алискирен и селективный β_1 -адреноблокатор – небиволол.

Безусловно, заслуживает внимания предложенная диссертантом комбинация современных антигипертензивных лекарственных средств –

алискирена и небиволола, – позволяющая обеспечить надёжный контроль активности симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем при артериальной гипертензии. С этой точки зрения диссертационная работа О.С. Налётовой может считаться безусловно приоритетной, современной и актуальной.

Научная новизна и теоретическое значение полученных результатов

В диссертационной работе О.С. Налётовой впервые предложено использование новой комбинации антигипертензивных препаратов для лечения больных гипертонической болезнью – алискирена и небиволола. Проведенная диссертантом квантово-химическая оценка взаимодействия алискирена и небиволола позволила получить данные об отсутствии возможных химических взаимодействий изучаемых препаратов. Таким образом, предполагается, что предложенная комбинация препаратов обеспечивает синергический фармакологический эффект. Следует особо отметить, что возможности комбинированной терапии гипертонической болезни алискиреном и небивололом ранее не изучались.

В диссертационном исследовании чётко сформулированы цель и задачи, разработан продуманный дизайн клинической части исследования, благодаря чему убедительно показана эффективность, хорошая переносимость и безопасность предлагаемой комбинации антигипертензивных препаратов.

В 3-х группах больных гипертонической болезнью II стадии оценивались монотерапия алискиреном и небивололом (1-я и 2-я группы, соответственно) и комбинированная терапия данными препаратами (3-я группа). Лечение проводилось достаточному контингенту пациентов (123 больных в трёх группах). Результаты комбинированной терапии алискиреном и небивололом сравнивались с монотерапией этими же препаратами. Всё это позволило автору сделать убедительные выводы, соответствующие поставленным цели и задачам исследования.

Продemonстрировано, что комбинированная терапия алискиреном и небивололом имеет ряд преимуществ перед монотерапией этими же препаратами. В частности, у больных гипертонической болезнью II стадии комбинированная терапия алискиреном в суточной дозе 150 мг и небивололом 5 мг/сут, обеспечивала достоверное эффективное снижение показателей офисного систолического и диастолического АД до нормотонических значений к концу второй недели лечения; при монотерапии аналогичный результат был достигнут к концу четвертой недели.

В работе О.С. Налётовой показано, что при комбинированном применении алискирена и небиволола у больных гипертонической болезнью II стадии обеспечивается статистически значимое улучшение, в сравнении с монотерапией данными препаратами, показателей суточного профиля АД. Так, установлено, что все больные, получавшие комбинацию алискирена и небиволола, перешли в категорию "dipper" с близким к физиологическому снижением АД в ночное время. Убедительно продемонстрировано, что предложенная комбинация алискирена и небиволола обеспечивала устранение избыточной активности симпато-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. Предложенная терапия не вызывала существенных изменений со стороны гематологических показателей (содержание эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, а также скорость оседания эритроцитов), биохимических показателей (общего билирубина, креатинина, щелочной фосфатазы, аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз), показателей минерального обмена (содержание натрия, калия, кальция и хлора). Показано, что все варианты лечения характеризовались удовлетворительной переносимостью без нежелательных побочных явлений.

Автором построена математическая модель, которая показала, что риск неэффективности терапии обусловлен тремя факторами: метод терапии, исходное значение систолического АД, исходное значение диастолического АД. Установлено, что при стандартизации по факторам риска, использование

комбинации алискирена и небиволола позволяет снизить риск неэффективности лечения в сравнении с использованием только алискирена.

Практическое значение диссертационной работы

Практическое значение работы состоит в определении целесообразности проведения комбинированной антигипертензивной терапии алискиреном и небивололом в качестве возможного выбора с учётом доказанной химической совместимости изученных препаратов. Предполагается, что результаты настоящего исследования могут получить развитие в плане создания фиксированной комбинации алискирена и небиволола для использования в кардиологической практике.

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

Работа выполнена на достаточном клиническом материале: в открытое рандомизированное исследование были включены 123 больных гипертонической болезнью II стадии, которым наряду с комплексным клиническим обследованием проводились клинико-инструментальные, в том числе суточное мониторирование АД, биохимические исследования, которые выполнялись до лечения и через 2, 4 8 недель от начала лечения. Отдельно стоит упомянуть квантово-химические исследования, направленные на установление совместимости изучаемых препаратов.

Верификация диагноза гипертонической болезни проводилась согласно современным стандартам диагностики и включала клинические и клинико-инструментальные методы исследования. Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне. Математическая обработка результатов проведена с привлечением современных статистических методов. Доскональное знание проблемы позволили автору четко сформулировать цель и задачи исследования, определить его объект и предмет. Результаты изложены последовательно, сделанные автором выводы

вполне обоснованы, логически вытекают из полученных результатов исследования.

Диссертационная работа имеет общепринятую структуру и состоит из введения, обзора литературы, клинической характеристики обследованных лиц, описания объектов и методов исследования и лечения, 4 разделов результатов собственных исследований, анализа и обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка использованных литературных источников (105 - кириллицей и 86 - латиницей). Объем диссертации составляет 137 страниц печатного текста, работа включает 21 таблицу и 11 диаграмм.

Учитывая репрезентативную выборку больных, использование современных, адекватных задачам работы методов исследования, применение необходимых инструментов статистического анализа, обсуждение результатов на основе глубокого анализа данных литературы по изучаемой проблеме, следует считать результаты исследования достоверными, а сформулированные автором выводы и рекомендации обоснованными.

Полнота представления материалов диссертации в опубликованных научных работах и автореферате

По теме диссертации автором опубликовано 20 научных работ, в том числе 12 статей в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, 3 статьи в европейском и североамериканском журналах. 5 статей опубликованы самостоятельно. Получен патент на полезную модель. Научные публикации по теме диссертации, вместе с авторефератом, полностью освещают основные научные положения выполненной работы, выводы и практические рекомендации. Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям представленной диссертационной работы.

Недостатки диссертации в части содержания и оформления

Существенных замечаний по диссертационной работе нет.

Вместе с тем, несмотря на положительную оценку диссертации в целом, при знакомстве с работой возникло несколько замечаний и вопросов.

В первом выводе представлены общие сведения, не имеющие прямого отношения к полученным в диссертационной работе результатам.

Остальные выводы громоздки и многословны. Они могли быть изложены более кратко без ущерба их сути.

Первая практическая рекомендация выходит за рамки клинических рекомендаций, имея большее отношение к задачам молекулярной фармакологии.

Поскольку работа имеет очевидную клиническую направленность, хотелось бы видеть в тексте диссертации описание клинических наблюдений, иллюстрирующих и подтверждающих результаты обследования и лечения больных.

Что касается других немногих замечаний, то они в основном носят рекомендательный или технический характер.

Следует подчеркнуть, что указанные замечания в целом не являются принципиальными и не снижают научного и практического значения выполненной работы.

В порядке дискуссии хотелось бы задать несколько вопросов.

1. С чем связано отсутствие до настоящего времени на фармацевтическом рынке фиксированной комбинации алискирена и небиволола? В настоящее время известны фиксированные комбинации алискирена с амлодипином, вальсартаном, гидрохлотиазидом.
2. Чем был продиктован Ваш выбор из группы бета-блокаторов небиволола?
3. Является ли, на Ваш взгляд, достаточным период наблюдения 8 недель?

4. С чем связано быстрое развитие антигипертензивного эффекта под влиянием комбинированной терапии в сравнении с монотерапией отдельными препаратами?

Соответствие диссертации установленным требованиям

Диссертационная работа Ольги Сергеевны Налётовой "Эффективность лечения больных гипертонической болезнью комбинацией алискирена и небиволола" является самостоятельным законченным научным исследованием, которое содержит решение актуальной научной задачи кардиологии - повышение эффективности лечения больных гипертонической болезнью путем обоснования возможности и целесообразности комбинированного применения прямого ингибитора ренина (алискирена) и β_1 -адреноблокатора (небиволола).

В заключение необходимо отметить, что актуальность темы, высокий методический уровень проведенных исследований, научная новизна полученных результатов, теоретическое и практическое их значение позволяют сделать вывод о полном соответствии диссертационной работы О.С. Налётовой требованиям п.2.2 "Положения о присуждении ученых степеней" предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

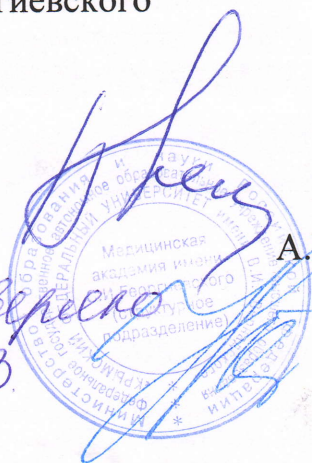
Официальный оппонент:

Профессор кафедры внутренней медицины № 1
с курсом клинической фармакологии

Медицинской академии им. С.И. Георгиевского
ФГАОУ ВО "Крымский федеральный
университет им. В.И. Вернадского",
доктор медицинских наук, профессор

А.В. Легконогов

Подпись Легконогова А.В.
Директор Иванова Н.В.



Адрес: бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, 295051, Республика Крым, Россия

Телефон: +79788986003

E-mail: mtumaus@gmail.com, alex.legkonogov@yandex.ru

Легконогов А.В. согласен на автоматизированную обработку персональных данных.

