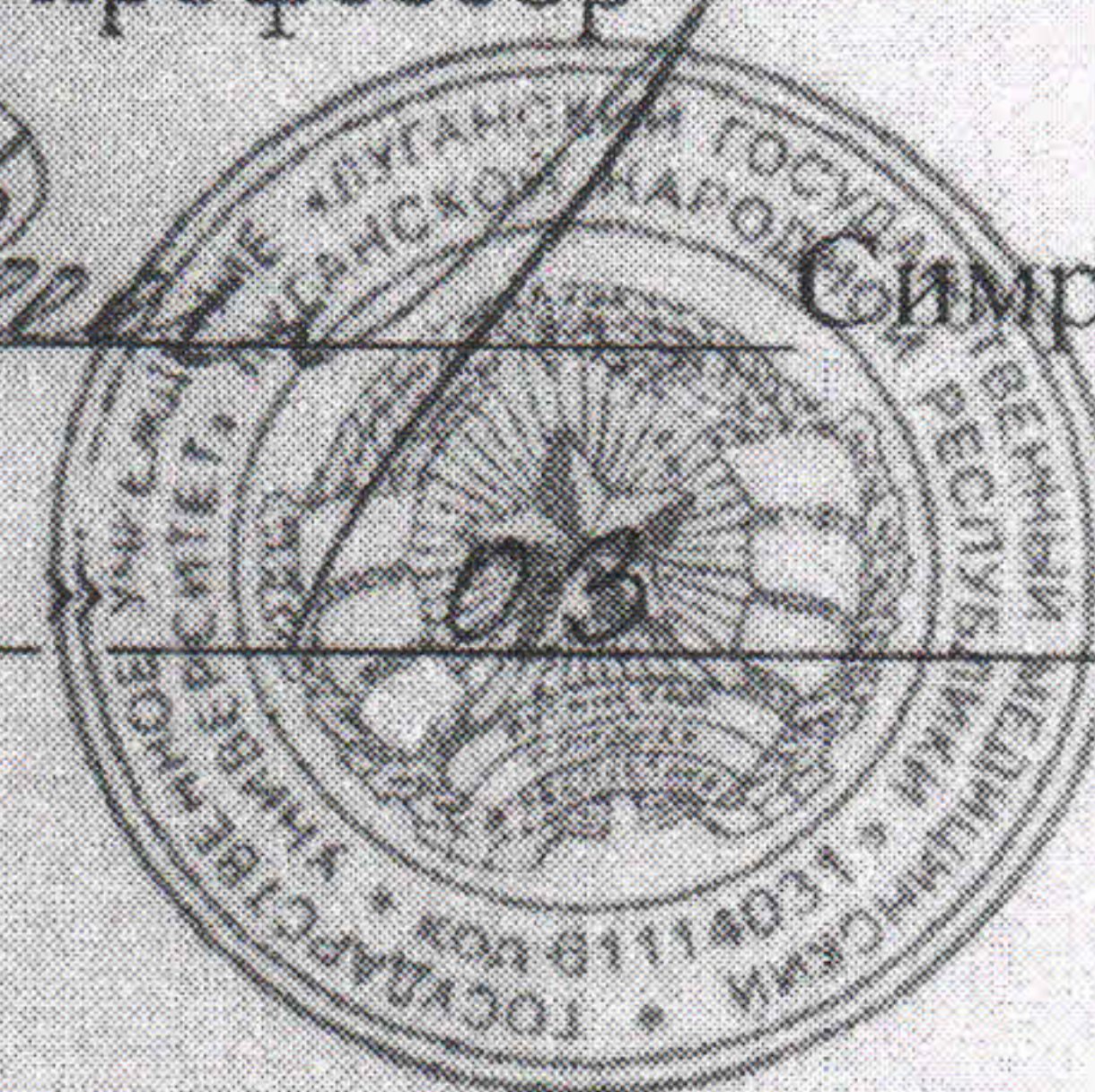


УТВЕРЖДАЮ  
Ректор Государственного  
учреждение «Луганский  
государственный медицинский  
университет» Луганской Народной  
Республики  
д.мед.н., профессор

 Симрок В.В.

« 29 \_\_\_\_\_ 2017 г.



### ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу  
Налётовой Ольги Сергеевны на тему «Эффективность лечения больных  
гипертонической болезнью комбинацией алискирена и небиволола»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
по специальности 14.01.05 – кардиология

#### Актуальность для науки и практики

Актуальность темы определяется недостаточной разработкой вопросов фармакотерапии гипертонической болезни (ГБ), что обусловлено множеством различных ее клинико-патогенетических вариантов, большим количеством антигипертензивных лекарственных средств с разными механизмами действия и трудностями прогнозирования терапевтической эффективности того или иного лекарственного средства. Комбинированное применение антигипертензивных препаратов за счет воздействия на различные патогенетические механизмы артериальной гипертензии дает возможность повысить эффективность лечения.

Целью исследования явилось повышение эффективности лечения больных ГБ путем обоснования возможности и целесообразности комбинированного применения прямого ингибитора ренина (алискирена) и  $\beta_1$ -адреноблокатора (небиволола). Для достижения поставленной цели было



решено ряд задач, в частности – установлена вероятность химического взаимодействия исследуемых веществ, сравнена эффективность моно- и комбинированной терапии алискиреном и небивололом у больных ГБ, а также разработана математическая модель прогнозирования эффективности моно- и комбинированной терапии алискиреном и небивололом.

В настоящем исследовании использованы следующие методы: квантово-химический (оценка энергии внутри- и межмолекулярных взаимодействий исходных молекул и их комплексов); клинико-инструментальные (опрос, обследование, измерение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений); лабораторные (клинический анализ крови, определение уровней альдостерона, активности ренина плазмы крови, общего билирубина, креатинина, щелочной фосфатазы, аланин-аминотрансферазы, аспартат-аминотрансферазы, натрия, калия, кальция и хлора); инструментальный (суточное мониторирование АД – СМАД); компьютерный статистический анализ полученных показателей.

### **Основные научные результаты и их значимость для науки и производства**

В результате проведенного квантово-химического анализа установлено отсутствие способности алискирена и небиволола, а также их катионов, к химическим превращениям с образованием стабильных комплексов. Показано также, что в моделированной водной среде (сольват, содержащий 256 молекул воды) при 37°С химическое взаимодействие (реакция) между этими соединениями не происходит – существует только смесь сольватно-разделенных индивидуальных соединений. Это даёт основание утверждать, что фармакологическое действие будут оказывать самостоятельно каждое из используемых соединений, а также рекомендовать разработку новой комбинированной таблетированной формы, содержащей алискирен и небиволол.

Оценка эффективности и безопасности предлагаемой комбинации алискирен + небиволол осуществлялась в сравнении с монотерапией этими



препаратами. Всего в исследовании приняли участие 123 больных ГБ II стадии, которые были распределены на три группы: 41 больной (первая группа) получали алискирен в дозе 150-300 мг/сут.; 40 больных (вторая группа) – небиволол 5-10 мг/сут.; 42 больных (третья группа) – алискирен 150 мг/сут. и небиволол 5 мг/сут.

Монотерапия алискиреном и небивололом продемонстрировала, что нормотонические значения офисного систолического и диастолического АД (САД и ДАД соответственно) до нормотонических значений были достигнуты к концу четвертой недели, а в категорию «Dipper» перешла только часть больных, получавших такую терапию.

Повышение эффективности лечения этих больных обеспечила комбинированная терапия алискирен+небиволол, снизившая показатели САД и ДАД до нормотонических значений в конце второй недели лечения ( $p < 0,05$ ). Комбинированное применение алискирена и небиволола у больных ГБ II стадии обеспечило статистически значимое ( $p < 0,05$ ) улучшение (в сравнении с монотерапией этими препаратами) показателей суточного профиля АД – все больные перешли в категорию «Dipper». Таким образом, автором показано преимущество, разработанной новой комбинированной терапии больных ГБ, по сравнению с монотерапией.

У больных ГБ с установленной высокой активностью симпато-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем (САС и РАС соответственно) предпочтительнее использовать комбинацию алискирен + небиволол, чем монотерапию этими препаратами. В случае использования комбинации препаратов более эффективно, чем при монотерапии устраняется избыточная активность САС и РАС, что было продемонстрировано статистически значимым ( $p < 0,05$ ) снижением соответственно: суточной экскреции норадреналина с мочой на  $26,2 \pm 2,4\%$ ; уровня альдостерона в плазме крови на  $35,1 \pm 3,1\%$  и активности ренина плазмы крови на  $27,3 \pm 4,4\%$ . Этот результат исследования позволяет рекомендовать комбинацию алискирена и небиволола больным с установленной гиперактивацией САС и РАС.



Все варианты фармакотерапии, применявшиеся у больных ГБ II стадии в течение восьми недель, безопасны и не вызвали существенных изменений со стороны гематологических показателей (содержание эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, а также скорости оседания эритроцитов), биохимических показателей (общего билирубина, креатинина, щелочной фосфатазы, аминотрансфераз аланина и аспартата), показателей минерального обмена (содержание натрия, калия, кальция и хлора).

Как моно-, так и комбинированная фармакотерапия алискиреном и небивололом в течение восьми недель лечения переносилась больными «отлично» и «хорошо» в 100 % случаев.

На основе построенной математической модели установлено, что риск неэффективности лечения обусловлен тремя факторами: методом терапии, начальным значением САД и ДАД, – чувствительность модели 74,1 %. Установлено, что при стандартизации по факторам риска, использование комбинации алискирен + небиволол позволяет снизить риск неэффективности лечения в сравнении с использованием только алискирена.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Результаты исследования О.С.Налётовой носят прикладной характер и могут быть использованы как в медицине, так и в фармацевтической индустрии. На основании полученных автором результатов рекомендуется разработка фармацевтическими предприятиями комбинированной лекарственной формы, которая должна содержать алискирен 150 мг и небиволол 5 мг, что обеспечит максимальное удобство для применения больными ГБ.

Научно-исследовательским учреждениям здравоохранения при рекомендации новых комбинаций лекарственных препаратов необходимо проводить оценку возможности / невозможности взаимодействия соединений, предлагаемых для новых комбинаций. Необходимо использовать подход, основанный на совместном применении методов



квантовой химии и молекулярной динамики. При этом надо проводить оценку энергии внутри- и межмолекулярных взаимодействий в комплексах (агрегатах), образованных исходными молекулами, как при отсутствии растворителя, так и в водной среде. Такая оценка, использованная О.С.Налётовой, даст представление о возможном взаимодействии / не взаимодействии комбинируемых препаратов.

Для терапевтических и кардиологических отделений лечебно-профилактических учреждений рекомендована к внедрению в работу новая комбинированная антигипертензивная терапия алискирен (150 мг/сутки) + небиволол (5 мг/сутки) у больных ГБ.

Полученные новые научные данные могут использоваться в педагогическом процессе медицинских и фармацевтических вузов, что позволит повысить качество подготовки специалистов.

Материалы исследования доложены на ряде конференций, съездов, конгрессов. Основные результаты диссертации изложены в 20 печатных научных работах, из которых 12 статей в рецензируемых научных изданиях, в том числе 3 статьи – в зарубежных журналах; 5 статей опубликованы самостоятельно. Получен 1 патент Украины на полезную модель.

#### **Замечания**

Следует отметить, что структура ряда таблиц (2.3, 2.4, 2.5 и др.) отличается от общепринятой, что несколько усложняет восприятие материала. Однако данное замечание не является принципиальным и не умаляет научного и практического значения выполненной работы.

#### **Заключение**

Диссертация Налетовой Ольги Сергеевны «Эффективность лечения больных гипертонической болезнью комбинацией алискирена и небиволола» представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством члена-корреспондента НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Г.А. Игнатенко, является



завершенной научно-исследовательской работой содержится решение актуальной задачи современной кардиологии: улучшения лечения и повышения качества жизни больных гипертонической болезнью путём применения комбинированной терапии с использованием препаратов алискирен и небиволол. Новые научные результаты, полученные диссертантом имеют существенное значение для медицинской науки и практики в целом и кардиологии в частности. Выводы и рекомендации достаточно обоснованы.

Работа отвечает требованиям п. 2.2. «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Совета Министров ДНР от 27.02.2015 г. № 2-13, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры внутренней медицины факультета последипломного образования Государственного учреждения «Луганский государственный медицинский университет» Луганской Народной Республики «24» марта 2017 г., протокол № 3 .

Заведующий кафедрой внутренней медицины  
факультета последипломного образования

ГУ «Луганский государственный медицинский

университет» ЛНР, д.мед.н., профессор



Ребров Б.А.

ГУ «Луганский государственный медицинский университет» ЛНР  
91045, ЛНР, г. Луганск, кв. им. 50-летия Оборона Луганска, 1 г.,  
тел.(0642) 34-71-13; факс (0642) 34-71-16; [www.lgmu.ru](http://www.lgmu.ru);  
e-mail: [kanclgmu@mail.ru](mailto:kanclgmu@mail.ru)

д.мед.н., профессор Ребров Борис Алексеевич согласен на  
автоматизированную обработку персональных данных.