

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Коровки Ирины Александровны

на тему «Клинико-патогенетическое обоснование включения флавоноидов кверцетин и дигидрокверцетин в состав комбинированной фармакотерапии больных гипертонической болезнью», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 - кардиология

Актуальность темы исследования

Причины артериальной гипертензии (АГ) многочисленны и разнообразны (патология почек, заболевания эндокринной и нервной систем, беременность, приём различных медикаментов и пр.). Диагноз симптоматической (вторичной) АГ правомерен в тех случаях, когда причину повышения артериального давления (АД) удастся установить. Своевременное устранение причины, вызвавшей формирование синдрома АГ, может обеспечить нормализацию АД. В то же время, более чем в 95% случаев причину АГ установить не удастся. В этом случае правомерно говорить об идиопатической (первичной или эссенциальной) гипертензии, которую называют гипертонической болезнью (ГБ). Термин «гипертоническая болезнь», предложенный Г.Ф. Лангом в 1948 г., соответствует терминам «эссенциальная гипертензия» и «артериальная гипертензия», используемым за рубежом. В популяционных исследованиях с использованием минимума лабораторных и диагностических процедур причина АГ была установлена лишь в 1,1% случаев. По сути дела, о распространенности ГБ в той или иной популяции можно судить по частоте обнаружения повышенного АД, т.е. АГ.

Отсутствие лечения при ГБ приводит к возрастанию риска развития сердечно-сосудистой патологии, а также фатальных осложнений, что обусловлено прогрессированием атеросклеротического процесса. Правильная и своевременно назначенная фармакотерапия ГБ обеспечивает снижение риска данных осложнений. Таким образом, проводя адекватную фармакотерапию ГБ,

врач решает серьёзную медико-социальную проблему – профилактику её фатальных осложнений.

Патогенетическая лекарственная терапия остаётся основным методом лечения больных ГБ. Врачи отдают предпочтение антигипертензивным лекарственным средствам (АГЛС), моделирующим реактивность симпатoadреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) систем, системы транспорта Ca^{2+} и Na^{+} . При этом далеко не все используемые АГЛС способны оказывать благоприятное воздействие на эндотелий сосудов, дисфункция которого играет, пожалуй, ключевую роль в формировании и прогрессировании АГ.

В последнее время появился интерес к флавоноидам кверцетин и дигидрокверцетин, в частности, к изучению их влияния на функцию эндотелия сосудов. Появились работы о позитивном влиянии этих флавоноидов на эндотелий больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19).

В тоже время, способность кверцетина и дигидрокверцетина влиять на дисфункцию эндотелия больных ГБ, изучена в недостаточной степени. Нет четких данных о режиме дозирования этих препаратов при ГБ, а также нет информации о безопасности длительного их применения, что очень важно при лечении ГБ.

Степень обоснованности научных положений,

выводов и рекомендаций

Рукопись диссертационной работы изложена на русском языке на 138 страницах компьютерного текста. Материал проиллюстрирован 21 таблицей, 7 рисунками. Работа включает: введение, семь глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, четыре главы результатов собственных исследований), анализ и обобщение результатов, выводы, практические рекомендации и список из 201 использованного литературного источника (из них 72 – латинской символикой).

Работа имеет традиционную структуру и объем, в ней приведены основные положения диссертации. Последовательное, логическое изложение материала прослеживается во всей ее структуре. Цель исследования соответствует избранной теме, а сформулированные автором задачи полностью способствуют достижению этой цели. Выводы и практические рекомендации логично следуют из результатов исследования и соответствуют поставленным задачам.

Обзор литературы написан четко и лаконично. В нем освещены аспекты эпидемиологии, патогенеза и течения АГ и ГБ в частности. В разделе изложены известные актуальные возможности фармакотерапевтической коррекции данной патологии. В целом обзор литературы дает полное представление о современном состоянии проблемы и свидетельствует о компетентности автора в изучаемом вопросе.

Во второй главе представлены основные использованные автором материалы и методы диссертационного исследования, подробно описан и четко структурирован его дизайн, что дает возможность легко ориентироваться в применяемых в исследовании материалах и методах. Четко сформулированы критерии включения в исследование и критерии исключения, дана характеристика групп, представлен подробный план лечения в каждой группе. В разделе дана оценка исходного клинического состояния пациентов, включенных в исследование.

В третьей главе дана сравнительная оценка эффективности трёх вариантов проводимого лечения у больных ГБ II стадии, включенных в исследование. Анализ полученных результатов показал, что включение дигидрохверцетина в комбинированную антигипертензивную фармакотерапию (АГФТ) обеспечивало снижение уровней офисных систолического (САД) <130 мм рт. ст. и диастолического (ДАД) <80 мм рт. ст., начиная с 4-ой недели лечения.

Включение дигидрохверцетина в состав комбинированной АГФТ больных ГБ II стадии на протяжении 12 недель, более эффективно, чем

комбинированная АГФТ, либо АГФТ, включающая кверцетин, обеспечивало улучшение показателей СМАД, что проявлялось: снижением гипертонического временного индекса (ГВИ) САД и ГВИ ДАД <30%, а также снижением индекса площадей (ИП) САД на 33,1% и ИП ДАД на 40,3% от исходного показателя.

В четвертой главе представлена динамика показателей вазодилатирующей функции эндотелия сосудов. Установлено, что включение дигидрокверцетина в состав комбинированной АГФТ больных ГБ II стадии на протяжении 12 недель способствовало устранению дисфункции эндотелия сосудов, что проявлялось изменением диаметра плечевой артерии в ответ на ускорение кровотока после внешней окклюзии аналогично изменению диаметра плечевой артерии у здоровых добровольцев.

В пятой главе представлены результаты оценки безопасности и переносимости всех вариантов проводимой терапии, а также показателей качества жизни по опроснику SF-36 (The Short Form-36).

В шестой главе представлены результаты математического анализа риска неэффективности оцененных подходов к лечению больных ГБ II стадии. Стандартизация по факторам риска позволила установить, что проведение комбинированной АГФТ, включающей дигидрокверцетин, позволяло снизить ($p=0,04$) риск неэффективности лечения, ОШ=0,3 (95% ДИ 0,1-0,9) по сравнению с использованием только комбинированной АГФТ.

В седьмой главе представлен фармакоэкономический анализ проводимого в исследовании лечения больных ГБ II стадии, который показал незначительное увеличение стоимости лечения при включении дигидрокверцетина в АГФТ, а также низкий коэффициент «затраты–эффективность» (по результатам СМАД) практически при всех комбинациях АГЛС с дигидрокверцетином.

В заключительном разделе автором дан итоговый анализ полученных результатов, сформулированы выводы диссертационного исследования, приведены практические рекомендации. Диссертационная работа содержит 5

выводов и 4 практические рекомендации. Все они четко обоснованы и логично вытекают из содержания работы.

Результаты Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, на 5 съездах, конгрессах и конференциях

О высокой достоверности выводов и практических рекомендаций свидетельствует проведение научного анализа с использованием современных методов исследования и статистической обработки. Автором выдвинут ряд важных в теоретическом и практическом плане новых положений. В диссертационной работе И.А. Коровки впервые разработан режим дозирования кверцетина / дигидрокверцетина в составе комбинированной АГФТ у больных ГБ II стадии, а также оценена эффективность, безопасность и переносимость лечения с использованием комбинированной АГФТ, включающей кверцетин / дигидрокверцетин; оценено функциональное состояние эндотелия сосудов при использовании комбинированной АГФТ, включающей кверцетин / дигидрокверцетин, у больных ГБ II стадии, а также продемонстрирована безопасность и хорошая переносимость предлагаемых вариантов фармакотерапии.

Материалы диссертационной работы Коровки И.А. внедрены в практику отделения кардиологии для лиц, пострадавших от ЧАЭС и лиц, пострадавших во время боевых действий Донецкого клинического территориального медицинского объединения (ДОКТМО), а также в педагогический процесс на кафедрах фармакологии и клинической фармакологии имени профессора И.В.Комиссарова, терапии ФИПО имени проф. А.И. Дядыка ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького».

Полнота опубликования исследования и соответствие автореферата основным положениям диссертации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 13 печатных работ, соавторство в 1 монографии, 6 статей в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией ДНР и Российской

Федерации для публикаций основных научных результатов диссертации на соискание ученых степеней.

Результаты исследования в достаточном объеме доложены на 5 съездах, конгрессах и конференциях в Российской Федерации.

Автореферат соответствует рукописи диссертации и отражает основные положения рецензируемой работы.

В процессе рецензирования диссертации возникло **замечание**, не являющееся принципиальным и не влияющее на общее позитивное впечатление от работы. Учитывая множество объективных параметров, используемых диссертантом при выполнении работы, с целью выделения значимых факторов целесообразно было бы дополнить проведенный статистический анализ методом главных компонент, который позволяет заменить коррелируемые признаки на некоррелируемые факторы, что даст возможность ограничиться наиболее информативными главными компонентами, исключить остальные из анализа, упростить в целом интерпретацию результатов исследования и установить скрытые закономерности. Однако, в целом, высказанное замечание не принципиально и не снижает значимости работы.

По существу, заявленной диссертантом специальности 3.1.20 – Кардиология вопросов и замечаний нет. Работа в целом оценивается положительно.

В порядке дискуссии хотелось бы задать несколько **вопросов**:

1. Почему в исследование не были включены пациенты ГБ I и III стадии?
2. Почему для фармакоэкономического анализа был выбран метод «затраты – эффективность»?

Заключение

Диссертация Коровки Ирины Александровны на тему «Клинико-патогенетическое обоснование включения флавоноидов кверцетин и дигидрокверцетин в состав комбинированной фармакотерапии больных гипертонической болезнью» посвящена актуальной проблеме современной

кардиологии и представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу. По актуальности, научной новизне, объёму исследования, значению для практической и теоретической кардиологии, представленная диссертация полностью соответствует требованиям пункта 2.2 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Совета Министров Донецкой Народной Республики от 27.02.2015 г. № 2-13, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а Коровка Ирина Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – Кардиология.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук (3.1.18 – Внутренние болезни), профессор,
заведующий кафедрой внутренней медицины №2

Института «Медицинская академия имени
С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ
им. В.И. Вернадского»

В.А. Белоглазов

Адрес: 295051, Российская федерация, Республика Крым,

г. Симферополь, б. Ленина, д.5/7

Тел.: (3652)554911, e-mail: cf_university@mail.ru

Официальный оппонент д.м.н., профессор

Белоглазов Владимир

Алексеевич согласен на автоматизированную обработку персональных данных

« _____ » _____ 2023.

Подпись профессора Белоглазова В.А. удостоверяю:

Ученый секретарь ученого совета

ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»



Л.М. Митрохина