

**ОТЗЫВ**  
**официального оппонента**  
**на диссертацию 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**

В представленной диссертации поднята одна из актуальных проблем современной медицины. Это объясняется тем, что артериальная гипертензия (АГ) имеет чрезвычайно высокую распространенность в экономически развитых странах, которая достигает 40% среди взрослого населения. В большинстве случаев (до 90-95%) врач имеет дело с первичной АГ, т.е. гипертонической болезнью (ГБ), когда причина АГ не установлена. В этой связи фармакотерапия ГБ представляет собой сложную задачу, т.к. нет возможности обеспечить этиотропное лечение. Ситуация также усугублена множеством клиничко-патогенетических вариантов ГБ.

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

Диссертантом четко сформулирована цель работы – повышение эффективности лечения больных ГБ путем обоснования возможности и целесообразности комбинированного применения прямого ингибитора ренина (алискирена) и  $\beta_1$ -адреноблокатора (небиволола). Поставленные задачи логичны и в полной мере позволяют достичь цели исследования.

Обзор литературы в рецензируемой диссертационной работе написан грамотным научным языком, четко и лаконично; состоит из двух разделов. В первом – рассмотрены вопросы клинического и социального значения ГБ; представлена исчерпывающая характеристика основных антигипертензивных лекарственных средств, обсуждены вопросы их комбинированного применения. Во втором – представлены современные данные о возможностях фармакотерапевтического контроля активности симпатoadреналовой и ренин-

ангиотензиновой систем; обоснованы предпосылки для комбинированного применения небиволола и алискирена. В целом обзор литературы свидетельствует о компетентности автора в изучаемой им проблеме.

В разделе материалы и методы представлена характеристика больных, принявших участие в исследовании. Автором хорошо продуман дизайн исследования, критерии включения и исключения, также дана подробная характеристика исходного состояния обследованного контингента больных, которая являлась отправной точкой для оценки эффективности лечения. 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. У больных всех групп оценены исходные показатели офисного артериального давления (АД), суточного мониторирования АД, показатели состояния симпатoadреналовой и ренин-ангиотензиновой систем, гематологические и биохимические показатели, данные о состоянии минерального обмена.

В третьем, четвертом и пятом разделе представлены данные собственного исследования автора. До начала лечения диссертант квантово-химическим методом оценил возможность комплексообразования при применении алискирена и небиволола. Установлено, что взаимодействие алискирена и небиволола, а также их катионов не приводит к химическим превращениям с образованием ковалентных связей, а заканчивается образованием только лабильных комплексов, которые связаны слабыми межмолекулярными силами и легко диссоциируют. Также при молекулярно-динамическом исследовании комплекса препаратных (катионных) форм алискирена и небиволола в моделированной водной среде при 37°C установлено, что химического взаимодействия между этими соединениями не происходит – существует только смесь сольватно-разделенных индивидуальных соединений.

Это дало основание автору работы предложить новую комбинацию антигипертензивных лекарственных средств, а именно: алискирен (150 мг/сутки) + небиволол (5 мг/сутки) для лечения больных с ГБ; оценке эффективности, безопасности и переносимости которой (в сравнении с монотерапией этими же препаратами).

Установлено, что комбинированным применением алискирена и небиволола у больных ГБ II стадии обеспечивает статистически значимое ( $p < 0,05$ ) улучшение, в сравнении с монотерапией, результатов показателей суточного профиля АД: снижение среднего систолического АД и диастолического АД за сутки на  $13,9 \pm 0,3\%$  и  $18,2 \pm 0,5\%$  соответственно, повышение степени ночного снижения систолического АД и диастолического АД на  $16,8 \pm 0,4\%$  и  $17,2 \pm 0,4\%$  соответственно; все больные перешли в категорию «Dipper» – с физиологическим снижением АД ночью.

Комбинированное применение алискирена и небиволола (в сравнении с монотерапией этими препаратами) более эффективно способствовало устранению избыточной активации симпатoadреналовой и ренин-ангиотензиновой систем, что было продемонстрировано статистически значимым ( $p < 0,05$ ) снижением соответственно: суточной экскреции норадrenalина 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  $27,3 \pm 4,4\%$ .

Все варианты фармакотерапии с применением алискирена и небиволола, 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 СОЭ), биохимических показателей (общего белка, креатинина, щелочной фосфатазы, трансаминаз), показателей минерального обмена (содержание натрия, калия, кальция и хлора). Различные варианты фармакотерапии в течение восьми недель лечения переносились больными «отлично» и «хорошо» в 100,0% случаев.

## **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Автором предложена модель прогнозирования эффективности разных вариантов фармакотерапии алискиреном и небивололом у больных ГБ. На основании построенной математической модели установлено, что риск неэффективности лечения обусловлен тремя факторами: метод терапии, начальное значение систолического АД, начальное значение диастолического АД, – чувствительность модели 74,1%, специфичность – 88,4%, установлено, что при стандартизации по факторам риска, использование комбинации алискирен + небиволол позволяет снизить ( $p=0,04$ ) риск неэффективности лечения, в сравнении с использованием только алискирена.

В разделе анализ и обсуждение результатов исследования представлен анализ полученных результатов, что позволило сделать автору исчерпывающие обоснованные выводы, которые подтверждают правильность первоначальной гипотезы. Выводы соответствуют поставленным задачам.

Список использованных источников литературы включает в себя 191 работы, из которых 105 – кириллицей и 86 – иностранных авторов.

Автором диссертации опубликовано 20 печатных работ, из которых 12 статей в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, 3 статьи в Европейском и Северо-Американском журналах. 5 статей опубликованы самостоятельно. Получен патент на полезную модель.

Объем диссертации, структура и её оформление соответствуют требованиям, предъявляемым ВАК ДНР к работам, представляемым на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Существенных замечаний по диссертационной работе нет. В то же время, в порядке дискуссии, хотелось бы получить от автора ответы на следующие вопросы:

1. Чем был продиктован выбор Вами препаратов для лечения ГБ?

2. Почему для комбинированного применения алискирена и небиволола Вами избран именно такой режим дозирования препаратов? Можно ли было, на Ваш взгляд, использовать в комбинации меньшие дозы этих препаратов?
3. Известны ли Вам другие антигипертензивные комбинации, составленные с учетом данных квантово-химического анализа?

### Заключение

Диссертационная работа Налётовой Ольги Сергеевны «Эффективность лечения больных гипертонической болезнью комбинацией алискирена и небиволола» посвящена актуальной проблеме медицины и является завершённым научным исследованием. По актуальности темы, научной новизне, практическому значению и методическому уровню работа О.С. Налётовой соответствует критериям, установленным п.2.2 Положения о присуждении ученых степеней предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.05 – кардиология.

#### Официальный оппонент:

Д.мед.наук, ст.науч.сотр.

Начальник оперативно-медицинского отдела  
Департамента государственной военизированной  
горноспасательной службы Министерства по делам  
гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям  
и ликвидации последствий стихийных бедствий

Донецкой народной республики

Адрес: 83048 Донецк, ул. Артема 157,

тел. (062) 311-40-19

E-mail [gvgss.dn@mail.dnmchs.ru](mailto:gvgss.dn@mail.dnmchs.ru)



Черкесов В.В.

Черкесов В.В. согласен на автоматизированную обработку персональных данных.

Подпись Черкесова Владимира Владимировича  
Заверяю

Врио директора Департамента ГВГСС  
МЧС ДНР



Коробкин С.А.