

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Чесниковой Анны Ивановны на диссертационную работу Тимофеевой Оксаны Васильевны на тему «Эффективность комбинированной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертонией и тревожно-депрессивными расстройствами в андропаузальном и менопаузальном периодах», представленную в диссертационный совет 21.2.014.04, действующий на базе ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

Актуальность темы исследования

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из актуальнейших проблем практического здравоохранения, являясь основным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. В России, согласно данным эпидемиологических исследований, распространенность АГ у взрослых составляет 40-45%.

Повышение артериального давления (АД), особенно у пациентов среднего и старшего возраста, как известно, ассоциируется с развитием когнитивных нарушений и деменции. Совокупность этих патологических изменений значимо прогрессирует у пациентов с АГ в периоды гендерно-возрастной гормональной перестройки (андропаузы у мужчин и менопаузы у женщин), снижая не только продолжительность, но и качество жизни.

В ряде исследований установлено, что на эффективность антигипертензивной терапии и достижение целевого уровня АД в современных условиях оказывает влияние наличие тревожно-депрессивных расстройств. Клинический консенсус Европейского общества кардиологов 2025 года, который включал 18 масштабных разделов, всесторонне охватывающих проблему коморбидности: от роли психоэмоциональных факторов (депрессии, тревоги, стресса) в развитии АГ и сердечно-сосудистых заболеваний до глубокого анализа влияния психического здоровья на прогноз и приверженность лечению у пациентов с уже установленным

кардиологическим диагнозом, впервые в мире всесторонне и системно подвел доказательную базу под неразрывную связь психоэмоционального и кардиологического благополучия.

Представляется перспективным изучение комбинированной фармакотерапии с использованием антигипертензивных и психокорректирующих препаратов у пациентов с АГ в сочетании с психоэмоциональными нарушениями, особенно в периоды гендерно-возрастной гормональной перестройки. Важным является также определение гендер-ассоциированной эффективности в зависимости от класса антигипертензивных препаратов.

Таким образом, тема исследования в полной мере отвечает актуальным научно-клиническим задачам и имеет высокую практическую значимость.

Оценка содержания диссертации

Диссертация представлена на 158 страницах машинописного текста и оформлена согласно действующим требованиям. Структурно работа состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, шесть глав с результатами и их интерпретацией, обсуждение результатов исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и условных обозначений, список литературы, список иллюстративного материала, приложение. В работе содержится 32 рисунка и 34 таблицы. Библиография включает 206 источников литературы, среди которых 97 российских и 109 зарубежных.

Введение содержит обоснование актуальности темы, чёткую постановку цели и задач, описание научной новизны, теоретической и практической значимости исследования, перечень основных положений, выносимых на защиту, а также сведения об апробации результатов.

В обзоре литературы систематизированы современные научные сведения, касающиеся проблемы АГ, в том числе актуальные

эпидемиологические данные. Детально проанализирована роль тревожно-депрессивных расстройств в качестве фактора, осложняющего проведение адекватной антигипертензивной терапии и достижение целевого уровня АД. Особое внимание уделено особенностям влияния на АД биологического фона в периоды гендерно-возрастной гормональной перестройки у мужчин и женщин (в андро- и менопаузальный периоды), в условиях повышения активности гипоталамо-гипофизарной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. Выделена важность комбинированной фармакотерапии с включением антидепрессанта.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» четко структурирован дизайн исследования, указаны критерии включения и исключения, методика рандомизации пациентов и характеристики групп. Представлен подробный перечень лабораторных и инструментальных методов обследования. Достаточно полно и корректно описаны методы статистического анализа полученных данных.

В третьей главе проведен сравнительный анализ параметров суточного мониторирования АД, показателей сосудистой жёсткости, центральной гемодинамики и структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка у пациентов с АГ в зависимости от наличия тревожно-депрессивных расстройств. Выявлены особенности данных параметров у пациентов с АГ и тревожно-депрессивными расстройствами в периоды андропаузы и менопаузы.

Четвертая и пятая главы посвящены описанию динамики основных параметров суточного мониторирования АД, сосудистой жёсткости, центрального аортального давления и структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка на фоне проводимой терапии у пациентов с АГ и тревожно-депрессивными расстройствами в андро- и менопаузальном периодах. Автором проведена сравнительная оценка эффективности двух вариантов комбинированной антигипертензивной фармакотерапии в сочетании с психокорректирующим препаратом, причем

схемы терапии отличались лишь тем, что в состав 1-й схемы был включен ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) периндоприл, а в состав 2-й схемы - блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) кандесартан. Установлено, что у мужчин в андропаузе большим позитивным эффектом обладала комбинация «периндоприл+амлодипин+тразодон», тогда как у женщин в менопаузе более эффективной оказалась комбинированная терапия, включавшая кандесартан, амлодипин и тразодон.

В шестой главе выполнена сравнительная оценка влияния двух вариантов комбинированной терапии на структурно-функциональные параметры левого желудочка у мужчин и женщин с АГ и тревожно-депрессивными расстройствами в период возрастной гормональной перестройки.

В седьмой главе наглядно представлен анализ антигипертензивной, кардиопротективной и вазопротективной эффективности двух вариантов комбинированной терапии в андропаузальном и менопаузальном периодах.

Восьмая глава содержит информацию о равнозначной позитивной динамике показателей психоэмоционального статуса и когнитивных функций у пациентов с АГ и тревожно-депрессивными расстройствами, не зависимо от выбранной схемы комбинированной фармакотерапии и варианта гендерно-возрастной гормональной перестройки.

В главе, посвященной обсуждению результатов исследования, выполнен системный анализ работы, а полученные данные сопоставлены с данными отечественной и зарубежной научной литературы по изучаемой тематике.

Сформулированные выводы и рекомендации отличаются чёткостью, логичностью и обоснованно вытекают из результатов исследования, полностью отвечая поставленным целям и задачам. В заключительной части работы представлены перспективные направления дальнейшей научной разработки исследуемой темы.

Автореферат диссертационной работы в полной мере отражает ее содержание, выполнен в соответствии с действующими нормативными требованиями.

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

Высокая степень обоснованности научных положений и выводов обусловлена репрезентативной выборкой пациентов, а также четким определением цели и дизайна исследования. Достоверность полученных результатов базировалась на достаточном объеме выборки и грамотном ранжировании пациентов в зависимости от типа гендерно-возрастной гормональной перестройки. Так, в исследование было включено 192 пациента с АГ (97 - в андропаузе и 95 - в менопаузе), из которых у 132 пациентов имелись тревожно-депрессивные расстройства без предшествующей психокорректирующей терапии.

В исследовании использовался достаточный по объему клинический и лабораторно-инструментальный комплекс обследования. Для корректного анализа применен пакет программ непараметрической статистики, наиболее точно отражающий достоверность полученных результатов исследования. Полученные данные послужили основой для формулирования научных положений, сопоставлены с данными мировой литературы по изучаемой проблеме. Выводы изложены грамотно и имеют не только высокую научную, но и практическую значимость.

Проведение настоящего открытого проспективного и рандомизированного в параллельных группах исследования санкционировано локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол № 102 от 01.10.2021г.).

Достоверность и новизна научных положений, результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность полученных результатов базируется на достаточном объеме клинического материала, чёткой формулировке цели и задач, грамотно

организованном дизайне исследования. Методологическая база выстроена корректно, статистический анализ соответствует принципам доказательной медицины, а исходные данные подтверждены проверкой первичной документации.

Проведенное исследование позволило установить у пациентов с АГ при наличии коморбидных тревожно-депрессивных расстройств как в андропаузе, так и в менопаузе более значимые изменения параметров суточного мониторирования АД, центральной гемодинамики, ригидности артериальной стенки, функционального состояния и структуры миокарда левого желудочка по сравнению с соответствующими показателями у лиц с сохранным психоземotionalным статусом.

Тимофеевой О.В. убедительно показано, что включение антидепрессанта в схему лечения пациентов с АГ и тревожно-депрессивными расстройствами приводит к дополнительному увеличению доли лиц, достигших целевого уровня АД, на 25-37,5% как в андропаузе, так и в менопаузе, не зависимо от вариантов изученных комбинаций препаратов.

В работе впервые определена различная эффективность двух схем комбинированной терапии, включавшей антигипертензивные препараты и антидепрессант, в зависимости от варианта гендерно-возрастной гормональной перестройки. Анализ полученных данных показал, что у мужчин в андропаузе более эффективной оказалась комбинированная фармакотерапия, в состав которой были включены иАПФ периндоприл, дигидропиридиновый антагонист кальция амлодипин и антидепрессант тразодон. У женщин в менопаузе более выраженная положительная динамика основных параметров суточного мониторирования АД, сосудистой жёсткости, центрального аортального давления и структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка отмечалась при применении БРА кандесартана в комбинации с дигидропиридиновым антагонистом кальция амлодипином и антидепрессантом тразодоном по сравнению с комбинированной терапией, включавшей иАПФ.

Автором впервые показано, что при сочетании АГ и тревожно-депрессивных расстройств у женщин в менопаузе включение в схему лечения БРА обеспечивало более выраженные антигипертензивный, кардиопротективный и вазопротективный эффекты, чем у мужчин в андропаузе, а комбинация с использованием иАПФ значимо превосходила таковую у мужчин в андропаузе лишь по отдельным параметрам.

В работе установлена статистически значимая и равнозначная положительная динамика показателей психоэмоционального статуса и когнитивных функций у пациентов с АГ и коморбидными тревожно-депрессивными расстройствами, не зависимо от варианта гендерно-возрастной гормональной перестройки и альтернативных схем фармакотерапии, включавшей антидепрессант тразодон.

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, в полном объеме соответствуют поставленным целям и задачам.

Систематизация и анализ полученных данных обеспечили возможность автору обосновать и сформулировать ряд практических рекомендаций, которые позволят повысить эффективность проводимой фармакотерапии у пациентов с АГ и тревожно-депрессивными расстройствами в андропаузальном и менопаузальном периодах.

Основные результаты диссертации автором были представлены на российских и международных научных конференциях. По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них 2 - в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для опубликования материалов диссертационных исследований.

Результаты исследования внедрены в работу муниципальных учреждений здравоохранения г. Краснодара: 1-го и 2-го отделений кардиологии ГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи г. Краснодара» МЗ КК, отделения терапии ГБУЗ «Городская поликлиника №27 г. Краснодара» МЗ КК.

Дискуссионные положения и замечания по диссертации

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В тексте имеются отдельные стилистические неточности, опечатки, несогласованные и сложные по восприятию предложения, однако указанные недочеты не носят принципиального характера, не отражаются на общей положительной оценке работы и никак не уменьшают научной и практической значимости проведенного исследования.

В контексте научной дискуссии возникли уточняющие вопросы:

1. Как Вы считаете, почему у пациентов с АГ и тревожно-депрессивными расстройствами в андропаузе комбинация, включавшая иАПФ, обеспечивала более выраженный антигипертензивный эффект по сравнению с таковым у женщин в менопаузе?
2. Каковы механизмы взаимосвязи сердечно-сосудистых и психоэмоциональных расстройств у пациентов с АГ и тревожно-депрессивными расстройствами?

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней

Диссертационная работа Тимофеевой Оксаны Васильевны на тему «Эффективность комбинированной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертонией и тревожно-депрессивными расстройствами в андропаузальном и менопаузальном периодах», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), является завершенным научно-квалифицированным исследованием, в котором содержится новое решение важной научной задачи практической кардиологии – повышение эффективности комбинированной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертонией и тревожно-депрессивными расстройствами в андропаузальном и менопаузальном периодах.

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте на диссертацию Тимофеевой Оксаны Васильевны на тему «Эффективность комбинированной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертонией и тревожно-депрессивными расстройствами в андропаузальном и менопаузальном периодах» по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), представленную для защиты в диссертационный совет 21.2.014.04, действующий на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (350063 г. Краснодар, улица Митрофана Седина, дом 4, т. (861)2625018), адрес электронной почты: corpus@ksma.kubannet.ru; адрес официального сайта в сети «Интернет»: <http://www.ksma.ru>)

Сведения об официальном оппоненте	
Фамилия Имя Отчество	Чесникова Анна Ивановна
Гражданство	Российская Федерация
Место основной работы (название организации, ведомство, город)	федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России), г. Ростов-на-Дону
Занимаемая должность	заведующий кафедрой внутренних болезней №1
Учёная степень (шифр специальности, по которой присуждена учёная степень)	доктор медицинских наук 14.00.06 (ныне 3.1.20.) Кардиология
Учёное звание	профессор
Шифр специальности, которую представляет при оппонировании	3.1.20. Кардиология (медицинские науки)
Данные о научной деятельности по заявленной научной специальности за последние 5 лет: (от 5 до 15 публикаций из рецензируемых изданий, входящих в Перечень	1. Анализ параметров суточного профиля артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от наличия хронической сердечной недостаточности и синдрома старческой астении / Сафроненко В.А., Чесникова А.И., Сафроненко А.В. // Артериальная гипертензия. — 2025. — Т. 31, № 2. — С. 136-147. 2. Проблема диагностики и лечения резистентной

ВАК, МБД, RSCI)

артериальной гипертензии. Резолюция совета экспертов / Конради А.О., Баранова Е. И., Галявич А.С., ... **Чесникова А.И.** [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № 8. – С. 112-114.

3. Особенности суточного профиля артериального давления и сосудистой ригидности у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью при наличии синдрома старческой астении / Сафроненко В.А., **Чесникова А.И.** // Терапия. – 2025. – Т. 11, № 2(84). – С. 8-16.

4. Частота развития неблагоприятных исходов у пациентов с артериальной гипертензией в возрасте 80 лет и старше в зависимости от наличия хронической сердечной недостаточности и синдрома старческой астении / Сафроненко В.А., **Чесникова А.И.** // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30. – № 3. – С. 39– 47.

5. Особенности центрального аортального давления у пациентов с артериальной гипертензией в возрасте 80 лет и старше с учетом наличия хронической сердечной недостаточности и синдрома старческой астении / Сафроненко В.А., **Чесникова А.И.** // Медицинский вестник Юга России. – 2025. – Т. 16, №1. – С. 28 – 38.

6. Оценка ремоделирования сердца и сосудов у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с атеросклерозом артерий нижних конечностей / Семенцова Н. А., **Чесникова А. И.**, Коробка В. Л. [и др.] // Южно-Российский журнал терапевтической практики. — 2024. — Т. 5, №. 1. — С. 38-46.

7. Гендерные особенности клинических проявлений у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью при сочетании с синдромом старческой астении / Сафроненко В.А., **Чесникова А.И.** // Терапия. — 2024. — Т. 10, №.1. — С. 40-52.

8. Лечение коморбидных пациентов старше 80 лет: фокус на артериальную гипертензию (анализ реальной клинической практики) / Сафроненко В.А., **Чесникова А.И.** // Терапия. – 2023. №8 (70) – С. 38 – 46.

9. Особенности артериальной ригидности у пациентов с артериальной гипертензией и атеросклерозом артерии нижних конечностей/ Семенцова, Н. А., **Чесникова, А. И.**, Сафроненко, В. А., Скаржинская,

