

О Т З Ы В

официального оппонента доктора медицинских наук Н.М. Никитиной
на диссертационную работу Гридневой Галины Игоревны
на тему: «Оптимизация терапии метотрексатом больных ревматоидным артритом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.22 Ревматология

Актуальность исследования

Диссертация Г.И. Гридневой посвящена актуальной проблеме – оптимизации терапии метотрексатом больных ревматоидным артритом (РА).

Метотрексат (МТ) остается «золотым стандартом» базисной противовоспалительной терапии ревматоидного артрита. По-прежнему остро стоит вопрос о частоте возникновения нежелательных реакций, в связи с которыми до 36 % больных вынуждены отменять МТ. В последние годы появились убедительные доказательства того факта, что применение подкожных форм метотрексата (ПК МТ) позволяет повысить эффективность и улучшить переносимость проводимой терапии по сравнению с его пероральным приемом.

Принципы индивидуального дозирования МТ у больных РА до конца не разработаны. Представляет интерес дозирование лекарственного препарата на единицу массы тела, применяемого для расчёта доз других цитостатических препаратов.

В свете вышеизложенного, диссертационная работа Гридневой Галины Игоревны, посвященная поиску возможностей оптимизации терапии МТ, является актуальным научным исследованием, теоретическая и практическая значимость которого определяется высокой социальной значимостью РА.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа и автореферат в достаточной мере отражают научную новизну исследования и полученных результатов. В диссертации Г.И. Гридневой впервые в отечественной ревматологической практике представлены результаты длительного контролируемого исследования эффективности и безопасности интенсивного метода назначения ПК МТ при РА.

Автором показана целесообразность применения МТ в дозах, рассчитанных на 1 м² поверхности тела и оценена зависимость как вызываемого им лечебного действия, так и

нежелательных реакций (количества и тяжести) в зависимости от ИМТ больного и дозы вводимого препарата.

Диссертация выполнена на репрезентативной выборке больных, на основе данных Российского регистра больных РА «РЕМАРКА».

Достоверность результатов, полученных соискателем, не вызывает сомнений и подтверждается достаточным объемом исследований, а также корректностью статистической обработки.

Все научные положения и выводы диссертации обоснованы, практические рекомендации четко сформулированы, логично вытекают из текста работы, соответствуют цели и задачам исследования.

Значимость исследования для науки и практическая ценность

Полученные автором результаты расширяют и дополняют существующие клинические рекомендации по ведению пациентов с ревматоидным артритом, решают важную проблему оптимизации лечения больных РА. Представлены доказательства того, что использование ПК МТ позволяет повысить эффективность базисной терапии больных РА в рамках применения стратегии Treat to Target, что является экономически выгодным, поскольку снижается число пациентов, нуждающихся в смене терапии, в том числе, в назначении высокочрезвычайно затратных методов лечения – применении генно – инженерных биологических препаратов (ГИБП). Согласно рекомендациям по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», для увеличения эффективности терапии генно – инженерными биологическими препаратами целесообразна их комбинация с ПК МТ.

Разработанный автором в программе Microsoft Excel калькулятор для выполнения целевого дозирования ПК МТ с использованием расчета дозы на 1 м^2 поверхности тела, может быть использован в повседневной клинической практике.

Использование в практике предложенного автором «Дневника дозировок» позволит повысить эффективность взаимодействия больного и врача, повысить комплаентность пациентов и оптимизировать сбор информации об эффективности и переносимости терапии врачом.

Общая характеристика работы

Диссертация построена по традиционному плану. Включает в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов, главу результатов собственных исследований, отдельную главу обсуждения полученных автором результатов, выводы, практиче-

ские рекомендации и библиографический список, включающий в себя 16 отечественных и 124 иностранных источников, 45 (32%) работ из которых были опубликованы за последние 5 лет.

Работа хорошо иллюстрирована: содержит 38 таблиц и 11 рисунков, 4 клинических примера, 5 приложений.

Материал изложен четко, работа написана грамотно. Обращает на себя внимание строгий методический подход к выделению анализируемых групп больных. Автор аргументирует выявленные закономерности, обобщает их, проводит сравнения с результатами сходных зарубежных исследований.

Во введении автор раскрывает актуальность выбранной цели, определяет цель и задачи исследования, формулирует научную новизну и практическую значимость диссертационного исследования, выносит на обсуждение основные положения диссертации.

В обзоре литературы даны общие сведения о РА, возможностях оценки активности заболевания, рассмотрены вопросы стандартизации дозирования метотрексата, оценки эффективности и безопасности его применения.

Отдельный раздел обзора посвящен фармакоэкономическим аспектам применения метотрексата в форме раствора для подкожного введения.

В главе «Материалы и методы исследования» представлена клиническая характеристика обследованных больных и методов исследования. Полноценно описан дизайн выполненного исследования.

С большой тщательностью автором описаны **собственные результаты** исследования. Представлены данные по эффективности и переносимости ПК МТ по данным Российского регистра больных РА «РЕМАРКА».

Подробно освещен вопрос нежелательных явлений на фоне приема метотрексата. Отмечено, что из всех неблагоприятных событий только две трети (69%) были связаны с действием МТ. Представлен анализ нежелательных реакций на фоне ПК МТ в целом и детальный разбор каждого из 48 случаев развития нежелательных реакций, связанных с ПК МТ (табл.11). Не было выявлено взаимосвязей между развитием нежелательных реакций и величиной индекса массы тела пациентов.

В работе определены предикторы ответа на терапию МТ (низкий показатель ИМТ) и предикторы назначения ГИБП (избыточный вес и ожирение).

Автором установлено влияние величины кумулятивной дозы на динамику клинико-лабораторных показателей у больных РА.

С практической точки зрения достаточно важным знать, что увеличение еженедельной дозы ПК МТ до максимально разрешенных значений (25–30 мг в неделю) не приводит к увеличению частоты нежелательных реакций.

По результатам проведенного исследования применение максимально допустимых расчетных доз МТ (15 мг/м²) сопряжено с более частым на этапе 12 месяцев достижением ремиссии по SDAI и критериям ACR/EULAR (2011). При этом нарастание кумулятивной дозы ПК МТ коррелировала с нарастанием изменений DAS 28_{срб} и уменьшением величины DAS 28_{срб}. Показано, что динамика уровня СРБ может быть более чувствительным показателем эффективности лечения, чем изменение СОЭ. Автор подчеркивает, что при длительности заболевания до 12 мес. следует пользоваться индексами, включающими СРБ, как наиболее информативными.

Хотелось бы отметить практическую направленность работы. Особое место в диссертационной работе занимает оценка пациентами выбранной лекарственной формы метотрексата на основе анализа заполненных пациентом анкет и использования дневника контроля лечения.

В главе «Обсуждение результатов исследования» в краткой и аналитической форме представлены и обсуждены все полученные результаты диссертационной работы.

На основании полученных результатов представлены четко сформулированные выводы и практические рекомендации.

Степень обоснованности и достоверности полученных результатов

Задачи соответствуют поставленной в работе цели. При выполнении диссертационного исследования применены современные и высокоинформативные инструментальные и лабораторные методы исследования. Полученные автором данные обработаны с использованием оптимальных методов статистического анализа, подтвердивших достоверность полученных диссертантом результатов.

Достоверность и обоснованность сформулированных автором диссертационной работы научных положений, выводов и практических рекомендаций обеспечивается выполнение работы на обширном клиническом материале, включающем 106 больных с достоверным диагнозом РА.

Объем исследований, проведенных диссертантом, достаточен для решения поставленных задач. Выводы отражают значимость результатов работы, соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Исследование было проспективным, выполнялось в течение 3 лет (с 1 октября 2011 по 1 октября 2014 года). Пациенты обследовались в динамике- исходно и через 3,6,12 месяцев терапии, что повышает ценность полученных результатов.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, отражает все положения и результаты диссертационной работы.

По результатам диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования результатов диссертационного исследования, 5 тезисов в российских и зарубежных изданиях. Печатные работы отражают основную суть исследования и его научно-практическое значение.

Все вышеизложенное свидетельствует о несомненной обоснованности и достоверности полученных научных результатов и выводов диссертационной работы Г.И. Гридневой.

Замечания и вопросы по работе

Принципиальных замечаний по рецензируемой диссертации нет.

В процессе рецензирования работы возникло несколько уточняющих вопросов:

1. Как Вы объясняете тот факт, что у больных, не получающих глюкокортикоиды, чаще возникала потребность в назначении ГИБП?
2. Конкретизируйте показания к временной и полной отмене ПК МТ в Вашей работе. В случае временной отмены ПК МТ в связи с развитием нежелательных реакций какова была Ваша тактика при возобновлении терапии (дозы МТ и фолиевой кислоты)?
3. Изменялась ли еженедельная доза фолиевой кислоты при назначении максимальных доз метотрексата?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Гридневой Галины Игоревны «Оптимизация терапии метотрексатом больных ревматоидным артритом» представляет собой самостоятельный законченный научно-квалификационный труд, выполненный на высоком методическом уровне под руководством доктора медицинских наук, профессора Муравьева Ю.В.

Выводы, практические рекомендации, научные положения, выдвинутые автором, вытекают из существа изложенного материала, подтверждены результатами, полученными в ходе исследования.

По актуальности темы, объему и дизайну проведенных исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов, выводов, практических реко-

мендаций диссертационная работа Г.И. Гридневой полностью соответствует требованиям пункта п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22. Ревматология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор
кафедры госпитальной терапии,
ГБОУ ВПО «Саратовский государственный
медицинский университет имени В. И. Разумовского»
Минздрава Российской Федерации



Н.М. Никитина

«31» июля 2016 г.

Подписи

ЗАВЕРЯЮ
Начальник ОК



410012, Саратов, ул.Большая Казачья, 112
Тел., +7(8452) 27-33-70, +7(8452) 51-15-32
e-mail: meduniv@sgmu.ru; nikina02@yandex.ru