

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова



Минздрава России

Д.Б. в. Д.В.Ребриков

2016 г.

## ОТЗЫВ

ведущей организации

Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Гридневой Галины Игоревны на тему «Оптимизация терапии метотрексатом больных ревматоидным артритом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 - ревматология

### Актуальность темы исследования

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов. Это заболевание сохраняет свою социальную и экономическую значимость, что обусловлено как выраженной и длительной потерей трудоспособности во время обострения заболевания, так и большими финансовыми затратами, связанными с лечением и, в частности, с при-

менением генно-инженерных биологических препаратов. В течение последнего десятилетия значительно изменилась тактика терапии РА, были обоснованы и внедрены принципы «лечения до достижения цели» («Treat-to-Target») [Smolen J.S. et al., 2010], ключевая задача которых — максимально быстрое достижение ремиссии либо низкой активности заболевания.

Внимание ревматологов в настоящее время направлено на совершенствование схем базисной противовоспалительной терапии, ключевым звеном которой признан метотрексат (МТ) — эффективный и фармакоэкономически выгодный препарат. МТ остается препаратом выбора при ревматоидном артрите благодаря высокой эффективности и безопасности. Эти характеристики определяют наилучшие условия для проведения ранней «агрессивной» и при этом достаточно гибкой терапии, соответствующей принципам современной стратегии лечения РА.

Важной проблемой является частота отмен этого препарата. По-прежнему остро стоит вопрос о нежелательных реакциях (НР), в связи с которыми до 36 % больных вынуждены отменять МТ [Alarcon G.S. et al., 1995; Visser K. et al., 2009]. Вместе с тем зачастую отмена МТ объясняется его неэффективностью у определенной когорты больных.

Усилия современной ревматологической науки направлены на оптимизацию дозирования МТ и прогнозирования его лечебного эффекта для каждого конкретного больного с учетом индивидуальных особенностей. Показано, что эффективность МТ в форме для перорального введения (ПО МТ) мало предсказуема в связи с выраженными фармакокинетическими колебаниями, в отличие от парентеральных форм МТ. В России до 2009 г. применялся ПО МТ и МТ для внутримышечного и внутривенного введения, что практически исключало самостоятельное парентеральное применение его больными. Новая лекарственная форма — МТ в форме раствора для подкожного введения (ПК МТ) активно изучается в настоящее время, при этом крупных исследований этой формы в России еще не проводилось.

В связи с этим, представленная работа Гридневой Г.И., посвященная оптимизации применения метотрексата для лечения больных ревматоидным артритом, несомненно, является важной и актуальной.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов**

Научная и практическая ценность диссертации Гридневой Г.И. состоит в том, что впервые в отечественной ревматологической практике в рамках общепрограммы «РЕМАРКА» проведено длительное контролируемое исследование эффективности и безопасности интенсивного метода назначения ПК МТ при РА, показана целесообразность применения его в дозах, рассчитанных на  $1 \text{ м}^2$  поверхности тела и оценена зависимость как вызываемого им лечебного действия, так и НР (количества и тяжести) от индекса массы тела (ИМТ) больного и дозы препарата. Оптимальный с точки зрения эффективности и безопасности диапазон расчетной еженедельной дозы составляет  $12,5\text{--}15 \text{ мг/м}^2$  в неделю.

При этом показано, что назначение ПК МТ эффективно при раннем активном РА в российской когорте больных. Показано, что использование ПК МТ в рамках стратегии «Тreat-to-Target» в сочетании с оптимизацией дозирования этого препарата позволили достичь среди 106 больных активным РА значения  $\text{DAS 28} < 3,2$  у 49 %, ремиссии по критериям ACR/EULAR 2011 — у 28 %. Установлено, что мониторинг безопасности терапии ПК МТ с обязательной оценкой причинно-следственной связи по шкале C.Naranjo и соавторов, а также классификацией НР по T. Woodworth и соавторов может быть успешно использован для своевременного выявления, учета и анализа НР.

Установлено, что ПК МТ является удобной парентеральной лекарственной формой для большинства больных, не требует участия в выполнении инъекций медицинского персонала и способствует повышению приверженности к лечению.

Практическая значимость диссертационной работы заключается в том, что проведенное исследование позволило продемонстрировать: оптимизация назначения МТ (быстрое увеличение еженедельной дозы, применение МТ в форме раствора для подкожного введения и использование расчетного дозирования на  $1 \text{ м}^2$ ) дает возможность более быстрого достижения целей лечения и, как следствие, снижения частоты назначения ГИБП. Составленный автором калькулятор для выполнения целевого дозирования может быть использован в повседневной клинической

практике. Для расчета целевой дозы необходимо ввести в соответствующие поля данные о росте и массе тела больного. Проведенный в ходе исследования тщательный анализ НР (с обязательной оценкой причинно-следственной связи НР с исследуемым препаратом по шкале С.А. Naranjo и соавторов) позволил продемонстрировать, что наиболее частыми НР при монотерапии ПК МТ являлись повышение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, тошнота и постдозовые реакции. Применение разработанного и опробованного на практике «Дневника дозирования» для больного РА позволяет повысить комплаентность больных и оптимизировать как предоставление анамнестических данных, так и время, затраченное на визит к врачу.

### **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Достоверность результатов и положений диссертационной работы определяется четкой формулировкой цели и задач, адекватностью и комплексностью избранных методов исследования, достаточным объемом клинического материала (106 больных ревматоидным артритом), применением современных методов корректной статистической обработки и аргументированным анализом полученных результатов. В исследовании проведено тщательное всестороннее унифицированное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование всех больных. На каждого больного была заполнена индивидуальная клиническая карта, включавшая в себя клинические, лабораторные данные, клинические проявления болезни, опросники HAQ и EQ-5D на всех этапах исследования (0, 3, 6 и 12 месяцев); при возникновении любых неблагоприятных событий заполнялось отдельное «Извещение о подозреваемой неблагоприятной побочной реакции (НПР) или неэффективности лекарственного средства» (приложение № 1 к приказу Министерства здравоохранения Московской области от 06.06.2009 № 431), что позволило в полной мере решить все поставленные задачи.

Выводы диссертации научно обоснованы, четко сформулированы в соответствии с поставленными задачами, логично вытекают из результатов работы и отра-

жают основные ее положения. Практические рекомендации аргументированы и доступны для внедрения в практику. Автореферат правильно и всесторонне дает представление о проделанной работе, содержит вкратке всю необходимую информацию, характеризующую полученные в процессе исследования результаты, основные положения и выводы диссертации.

Результаты проведенного исследования освещены в 10 печатных работах, доложены и обсуждены на основных научно-практических конференциях и съездах, посвященных проблемам ревматологии. Содержание автореферата отражает все основные положения диссертации.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Значимость полученных Гридневой Г. И. результатов диссертационного исследования «Оптимизация терапии метотрексатом больных ревматоидным артритом» для развития ревматологии заключается в том, что впервые получены данные о том, что оптимизация назначения МТ позволяет быстрее достичь целей лечения (ремиссии или низкой активности РА), что соответствует современной международной концепции «Тreat-to-Target». Важным с практической точки зрения является снижение частоты назначения ГИБП у больных, быстро «ответивших» на монотерапию ПК МТ. Применительно к терапии МТ в форме раствора для подкожного введения показано, что в российской когорте больных РА пациенты длительностью менее 6 месяцев (очень ранний ревматоидный артрит по классификации ACR/EULAR 2010) достигали в результате 12-месячного лечения ремиссии чаще, чем в группе больных РА длительностью более 6 месяцев.

Разработан и представлен калькулятор для автоматического подсчета индивидуального интервала целевой дозы. Разработан и опробован на практике «Дневник дозировок» для больного РА.

Получено доказательство того, что применение МТ в форме раствора для подкожного введения способствует повышению приверженности больных к лечению, а значит, благоприятно сказывается на результатах терапии в целом. Установлено также влияние особенностей фенотипа больного на результат лечения: благоприятно

ятными прогностическими факторами эффективности ПК МТ можно считать возраст менее 60 лет в сочетании с длительностью болезни менее 6 месяцев. Кроме этого, впервые в России показано, что высокий индекс массы тела можно считать фактором, неблагоприятно влияющим на эффективность ПК МТ.

На основании анализа НР сформулированы практические рекомендации для ведения больных данной когорты при возникновении НР 1–2-й степени тяжести.

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

Основные результаты работы, проведенной в рамках темы № 334 «Ранний артрит: клинико-диагностические особенности, исходы, принципы активной терапии», номер гос. рег.: 0120.081.06.10; и темы № 363 «Стратегия лечения воспалительных заболеваний суставов (РЕМАРКА)», номер гос. рег.: 0120.145.46.66. Получено одобрение локального Комитета по этике в отношении возможности проведения исследования (протокол № 3 от 24 января 2012 г.). внедрены и используются в клинике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой». На основании результатов, полученных в ходе выполнения работы, все пациенты, находящиеся на лечении в клинике ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». Внедрена в практику шкала оценки степени тяжести неблагоприятных событий (НС) по классификации Т. Woodworth и соавторов. Данная форма является удобным и полезным инструментом для сбора данных, организации информации о НС и их учета. Широко применяется форма «Извещения...» о развитии нежелательных реакций на лекарственный препарат. Применяется на практике калькулятор, позволяющий на основании антропометрических данных (рост, вес) автоматически вычислить интервал целевой расчетной дозы МТ для каждого конкретного больного. Материалы диссертации используются при чтении лекций, выполнении научных сообщений, проведении круглых столов и практических занятий для врачей и ординаторов. Результаты и выводы диссертации Гридневой Г.И. рекомендовано использовать в практике ревматологов и терапевтов. Материалы диссертационной работы должны применяться в учебном процессе кафедр ревматологии и терапии медицинских

университетов, школ ревматологов, проводимых на базе ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой».

### **Заключение**

Диссертация Гридневой Галины Игоревны на тему «Оптимизация терапии метотрексатом больных ревматоидным артритом», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Муравьева Юрия Владимировича, является законченной научно-квалификационной работой. В исследовании впервые в России в рамках общеинститутской программы проведено длительное контролируемое исследование эффективности и безопасности интенсивного метода назначения ПК МТ при РА, подробно проанализированы НР, возникающие при монотерапии ПК МТ. Показана целесообразность применения ПК МТ в дозах, рассчитанных на  $1 \text{ м}^2$  поверхности тела и оценена зависимость как вызываемого им лечебного действия, так и НР (количества и тяжести) от индекса массы тела (ИМТ) больного и дозы препарата. Оптимальный с точки зрения эффективности и безопасности диапазон расчетной еженедельной дозы составляет  $12,5\text{--}15 \text{ мг/м}^2$  в неделю.

Таким образом, автором разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение современной ревматологии, а внедрение результатов исследования вносит значительный вклад в ее развитие.

Существенных замечаний по содержанию и тексту диссертации нет.

По актуальности, научной новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Гридневой Галины Игоревны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09- 2013г., предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор диссертации заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 - ревматология.

Отзыв о диссертационной работе Гридневой Г. И. обсужден и утвержден на заседании кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова лечебного факультета государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» (протокол № 16 от «30» июня 2016 г.).

Заведующая кафедрой факультетской  
терапии им. акад. А.И. Нестерова  
лечебного факультета  
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова  
Минздрава России  
Заслуженный врач Российской Федерации

Д.м.н., профессор

Шостак Надежда Александровна

«30» июня 2016г.



Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Тел.:(495)434-14-22 e-mail: rsmu@rsmu.ru

nshostak44@mail.ru