

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Галины Игоревны Гридневой «Оптимизация терапии метотрексатом больных ревматоидным артритом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – ревматология.

Диссертационная работа Гридневой Галины Игоревны посвящена вопросу оптимизации применения метотрексата - наиболее распространенного в рутинной клинической практике препарата для лечения больных ревматоидным артритом.

Последнее десятилетие ознаменовалось существенным прогрессом в лечении одного из самых тяжелых воспалительных заболеваний суставов, ревматоидного артрита. Значительные успехи в первую очередь обусловлены разработкой инновационных генно-инженерных биологических препаратов – моноклональных антител и рекомбинантных белков, ингибирующих активность важнейших «провоспалительных» цитокинов и патологическую активацию Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, участвующих в развитии иммуновоспалительного процесса. Применение генно-инженерных биологических препаратов позволило существенно улучшить результаты лечения и расширить представления о патогенетических механизмах, лежащих в основе прогрессирования ревматоидного артрита. Однако следует заметить, что кардинальное улучшение прогноза при любом хроническом заболевании зависит не только от внедрения новых лекарственных средств, но и от совершенствования стратегии лечения. Ключевым звеном базисной противовоспалительной терапии ревматоидного артрита был и остается метотрексат, благодаря высокой эффективности, безопасности и фармакоэкономической выгоды. Характеристики препарата в полном объеме соответствуют принципам современной стратегии лечения ревматоидного артрита: раннее начало и максимально быстрое достижение ремиссии или низкой активности заболевания. Несмотря на длительный период использования метотрексата в терапевтической практике, вопросы оптимизации лечения остаются актуальными и по сей день. Так, традиционно используемый в течение многих лет пероральный метод введения препарата имел ряд недостатков, обусловленных малой предсказуемостью эффективности препарата в связи с выраженными фармакокинетическими колебаниями, а доступные в России формы метотрексата для внутримышечного и внутривенного введения практически исключали самостоятельное применение больными. Важной проблемой оставалось развитие неблагоприятных реакций, требовавших отмены терапии у каждого третьего больного. Новая лекарственная форма метотрексата в виде раствора для подкожного введения привлекает к себе внимание в первую очередь за счет удобства применения, что повышает приверженность больных к лечению, и активно изучается в последние годы. Необходимо отметить, что крупных и длительных исследований применение данной

лекарственной формы в России до сих пор не проводилось. Именно поэтому цель диссертационной работы - оптимизация применения раствора метотрексата для подкожного введения у больных ревматоидным артритом - представляется крайне актуальной. Конкретно сформулированы задачи исследования – оценка эффективности и безопасности использования подкожной формы метотрексата, анализ результатов лечения с учетом дозы препарата и изучение предикторов эффективности, недостаточного ответа и развития нежелательных реакций.

Несомненно научная новизна работы – впервые в отечественной ревматологической практике проведено длительное контролируемое исследование эффективности и безопасности интенсивного метода назначения подкожной формы метотрексата у больных ревматоидным артритом. Приведены убедительные доказательства целесообразности расчета дозы в зависимости от площади поверхности тела, проведена оценка зависимости лечебного эффекта и развития нежелательных реакций от индекса массы тела и дозы препарата, представлен оптимальный с точки зрения эффективности и безопасности диапазон расчетной еженедельной дозы.

Результаты диссертации играют огромную **практическую значимость**, и могут быть внедрены в широкую научную и клиническую практику. Установлено, что подкожная форма метотрексата является удобной парентеральной формой введения препарата и не требует участия медицинского персонала для проведения инъекции. Показано, что назначение подкожной формы метотрексата у российских больных достоверно эффективнее в отношении достижения ремиссии по критериям ACR/EULAR при раннем активном ревматоидном артрите (при длительности заболевания менее 6 месяцев). Продемонстрировано, что быстрое увеличение еженедельной дозы с использованием расчета на площадь поверхности тела дает возможность более быстрого достижения целей лечения, и как следствие, снижения частоты назначения дорогостоящих генно-инженерных биологических препаратов. Показано, что мониторинг безопасности терапии с обязательной оценкой причинно-следственной связи и классификацией нежелательных реакций может быть успешно использован для своевременного выявления, учета и анализа нежелательных реакций. Автором предложено использование калькулятора для целевого дозирования препарата, разработан и опробован на практике «Дневник дозировок» для больного ревматоидным артритом, применение которого позволяет повысить комплаентность больных и снизить затраты на медицинское обслуживание.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнений. Работа выполнена на высоком методическом уровне и достаточном клиническом материале (106 больных ревматоидным артритом, включенных в исследование «РЕМАРКА»). Преобладали пациенты женского пола, с

активным серопозитивным РА, не принимавшие ранее метотрексат подкожно. Почти половина больных соответствовала диагнозу очень раннего РА. Всем больным назначалась монотерапия метотрексатом подкожно 1 раз в неделю (начальная доза 10-15 мг в неделю с повышением на 5 мг каждые 1-2 недели, до достижения целей терапии, максимально допустимого значения (25-30 мг в неделю) или развития нежелательных реакций). Всем больным проводилось полное клинико-инструментальное обследование до начала лечения, через 3, 6 и 12 месяцев от начала терапии с регистрацией параметров, характеризующих РА (оценка суставного статуса, активности заболевания по DAS, оценка боли и состояния больного по визуальной аналоговой шкале, оценка качества жизни, достижение ремиссии и пр.). Подробно анализировались неблагоприятные события на фоне терапии, с определением степени тяжести и причинно-следственных связей. Использовались современные инструментальные и лабораторные методы обследования, диагностические критерии и балльные шкалы активности процесса. На основании проведенного исследования получены данные о высокой эффективности подкожной формы метотрексата у больных активным ревматоидным артритом, продемонстрирована целесообразность использования метода расчетного дозирования еженедельной дозы. Выявлены предикторы достижения благоприятного эффекта – небольшая давность заболевания на момент начала лечения, возраст больных менее 60 лет и индекс массы тела ниже 25 мг/кв.м. Определены оптимальные сроки решения вопроса об неэффективности терапии метотрексатом, составляющие 6-9 месяцев с момента начала лечения в максимально допустимой дозировке (25-30 мг в неделю). Получены данные об отсутствии различий в отношении частоты и тяжести нежелательных реакций при монотерапии метотрексатом в зависимости от длительности заболевания и индекса массы тела. Получены статистически достоверные данные относительно отсутствия нарастания количества и тяжести нежелательных реакций при увеличении дозы метотрексата до расчетного целевого значения. Показана большая эффективность терапевтической схемы с одновременным применением глюкокортикоидов, к 3-му и 12-му месяцам исследования. Результаты диссертационной работы убедительны и статистически подтверждены.

Выводы конкретны и полностью соответствуют цели и задачам исследования. Положения, выносимые на защиту, обоснованы и конкретно сформулированы. Практические рекомендации оцениваются положительно. Результаты диссертационной работы позволяют оптимизировать лечение пациентов в реальной клинической практике. По теме диссертации опубликовано достаточное количество печатных работ, материалы неоднократно докладывались на различных терапевтических и ревматологических конференциях. Несомненной заслугой является внедрение в практику шкалы оценки степени тяжести неблагоприятных событий по классификации T.Woodworth и соавторов,

балльной оценки причинно-следственной связи лекарственного препарата с неблагоприятными реакциями по шкале S.Narajjo и калькулятора целевой расчетной дозы метотрексата для конкретного больного.

Таким образом диссертационная работа Галины Игоревны Грдневой «Оптимизация терапии метотрексатом больных ревматоидным артритом», является законченным трудом, в котором разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое научное достижение в совершенствовании схем лечения ревматоидного артрита..

Диссертационная работа полностью отвечает требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям, и может быть представлена к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а сам автор достойна присуждения искомой степени по специальности 14.01.22– ревматология.

Доктор медицинских наук,
профессор кафедры ревматологии,
Федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования

«Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



Клюквина Наталья Геннадьевна

Подпись Клюквиной Натальи Геннадьевны
заверяю,
119991, г.Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
<http://www.mma.ru>
8- 499- 614 – 35 – 22
e-mail кафедры: kafedrarheum@vandex.ru

