

«Утверждаю»

Директор ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой

д.м.н., профессор, академик РАН

Насонов Е. Л.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального Государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

Диссертация «Оптимизация терапии метотрексатом больных ревматоидным артритом» выполнена в Лаборатории по изучению безопасности антиревматических препаратов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

Гриднева Г.И. в 2006 г. окончила факультет подготовки научных и научно-педагогических кадров Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московская Медицинская Академия имени И. М. Сеченова» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию по специальности «лечебное дело», диплом ВСА 0196304, регистрационный N 19 от 30 июня 2006г. с отличием.

В 2014 г. окончила аспирантуру. Освоила программу подготовки научно-педагогических кадров по направлению подготовки «ревматология» при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой" и успешно прошла государственную итоговую аттестацию.

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано 31. 05. 2016г. Федеральным государственным бюджетным научным учреждением "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой".

Научный руководитель: Муравьев Юрий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории по изучению безопасности антиревматических препаратов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Гридневой Галины Игоревны «Оптимизация терапии метотрексатом больных ревматоидным артритом» выполнена по проблеме «Ревматология» и входила в план научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», в составе 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.).

Основные положения и выводы диссертации основаны на материалах первичной документации и полностью им соответствуют.

В работе представлены результаты обследования 106 человек, из них Всего включено 85 женщин, 21 мужчина в возрасте $51,9 \pm 12,8$ лет с активным РА (DAS 28 > 3,2), не принимавшие ранее ПК МТ.

Большинство больных были РФ-положительными (79%) и АЦЦП-положительными (82 %). Средняя продолжительность болезни до начала лечения составила $11,8 \pm 10,9$ месяцев; диагноз очень ранний РА (6 месяцев и менее) установлен у 47 пациентов (44 %), длительность РА дольше 6 месяцев у 59 человек (56 %). Среднее значение ИМТ составило $27 \pm 5,7$ кг/м², средняя площадь поверхности тела составила $1,9 \pm 0,2$ м². Метотрексат per os до начала исследования получали 6 %, ГК внутрисуставно (более 1 мл раствора бетаметазона в 4 недели) во время исследования — 55 %, ГК per os (не более 8 мг метилпреднизолона, если был назначен не больше, чем за 2 недели до включения) — 17 %.

В работе показано, что назначение ПК МТ эффективно при раннем активном РА в российской когорте больных. Больные РА длительностью менее 6 месяцев достигали ремиссии по критериям ACR/EULAR 2011 в 38% случаев, в группе больных РА > 6 месяцев – в 17% случаев.

Выявлено, что оптимизация назначения ПК МТ с использованием расчетного дозирования на 1 м² дает возможность более быстрого достижения целей лечения, и, как следствие, снижения частоты назначения ГИБП. Составленный в ходе работы в программе Microsoft Excel 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.

Определены факторы прогноза эффективности метотрексата в форме раствора для подкожного введения в российской популяции больных РА. Благоприятным фактором можно считать возраст больных ревматоидным артритом моложе 60 лет в сочетании с длительностью болезни менее 6

месяцев. Фактором, неблагоприятно влияющим на лечебный эффект метотрексата в форме раствора для подкожного введения, можно считать высокий индекс массы тела.

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 DAS 28_{соз} < 3,2 у 49%, ремиссии по критериям ACR/EULAR 2011 - у 28%.

Также показано, что мониторинг безопасности терапии ПК МТ с обязательной оценкой причинно-следственной связи по шкале С. А. Naranjo и соавторов, а также классификацией НР по Т. Woodworth и соавторов может быть успешно использован для своевременного выявления, учета и анализа нежелательных реакций. НР в течение 12-месячной монотерапии метотрексатом в форме раствора для подкожных инъекций наблюдались у 36 % и сопровождалась отменой препарата у 8 % больных. Наиболее частыми НР являлись повышение активности АЛТ и АСТ – у 12 из 106, тошнота – у 8 из 106 и постдозовые реакции – у 6 из 106 больных.

Разработан и опробован на практике «Дневник дозировок» для больного РА. Его применение позволило повысить комплаентность больных и оптимизировать как предоставление анамнестических данных, так и время, затраченное на визит к врачу. Установлено, что ПК МТ является удобной парентеральной лекарственной формой для большинства больных, обеспечивает независимость от медицинского персонала и способствует повышению приверженности к лечению.

Высокая степень достоверности результатов диссертационной работы обусловлена достаточным клиническим материалом, использованием современных клинических и инструментальных методов обследования, тщательным анализом полученных данных с применением современных методов статистической обработки.

Конкретное участие автора в получении научных результатов.

На основе обзора данных зарубежных и отечественных исследований сформулированы цель и задачи научной работы, определен план, материалы и методы исследования. На основе формулы расчета поверхности тела, введенной R. D. Mosteller, автор составила в программе Microsoft Excel калькулятор, позволяющий на основании вычислить диапазон целевой расчетной дозы метотрексата, освоила методику индивидуального подбора дозы МТ. Освоила методику оценки связи возникающих НР с подозреваемым препаратом по шкале Naranjo и определения степени тяжести НР по классификации Woodworth и соавторов. Осуществлен сбор и оценка клинико-анамнестического и суставного статуса 106 больных поликлинического отделения, стационара и дневного стационара ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, включенных в общеинститутское исследование «РЕМАРКА», с заполнением первичной

медицинской документации и индивидуальных тематических карт (экспертная оценка суставного статуса проводилась к.м.н. Е. Л. Лучихиной и д.м.н. проф. Ю.А.Олюниным). Непосредственно автором обследовано 103 больных. В соответствии с планом исследования полученные данные занесены в общую электронную базу.

Диссертантом изучены методы параметрической и непараметрической статистики, самостоятельно (под руководством С.И. Глухой) произведена тщательная и корректная обработка данных (в том числе корреляционный анализ) с применением программы STATISTICA 10.

Полученные результаты проанализированы, сопоставлены с данными других авторов, на основании чего сформулированы выводы и практические рекомендации. Основные результаты исследования обсуждены в публикациях и устных докладах.

Научная новизна исследования.

Впервые в отечественной ревматологической практике в рамках общеинститутской программы «РЕМАРКА» проведено длительное контролируемое исследование эффективности и безопасности интенсивного метода назначения ПК МТ при РА, показана целесообразность применения его в дозах, рассчитанных на 1 м^2 поверхности тела и оценена зависимость как вызываемого им лечебного действия, так и НР (количества и тяжести) от 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.

Практическая значимость

В результате проведенного исследования выявлены основные принципы оптимизации терапии метотрексатом больных РА, которые заключаются в применении формы раствора для подкожного введения, индивидуальный подбор еженедельной дозы с быстрым ее повышением до $12,5\text{-}15 \text{ мг/м}^2$ в неделю. Продемонстрирована безопасность ПК МТ при данной терапевтической тактике.

Внедрение результатов исследования в практику

Внедрена в практику шкала оценки степени тяжести НС по классификации Т. Woodworth и соавторов. Создан с помощью программы Microsoft Excel и успешно применен на практике калькулятор целевой расчетной дозы, позволяющий на основании антропометрических данных (рост,

вес) вычислить интервал целевой расчетной дозы МТ для конкретного больного.

Апробация работы

Результаты исследований были представлены на Всероссийской научной конференции молодых ученых-медиков «Инновационные технологии в медицине XXI века» (Москва, 2012 г.), на Всероссийском съезде ревматологов России VI (Москва, 2013 г.), на Евразийском конгрессе ревматологов II (Москва, 2014 г.), на ревматологической секции Московского городского научного общества терапевтов (2011 и 2014 гг.), Европейском конгрессе ревматологов EULAR (Мадрид 2013, Рим 2015). По актуальности темы, объему проведенных исследований, новизне и научно-практической значимости полученных результатов диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации (постановление правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Диссертация «Оптимизация терапии метотрексатом больных ревматоидным артритом» Гридневой Галины Игоревны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 - ревматология. Заключение принято на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой". На заседании присутствовало 35 человека из 38 членов учёного совета. Результаты голосования: "за" - 35 человека, "против" - нет, "воздержалось" нет, протокол № 10 от 14 апреля 2015 г.

Ученый секретарь

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой,
доктор медицинских наук



В.Н. Амирджанова