

ОТЗЫВ

официального оппонента кандидата фармацевтических наук, доцента Саидовой Мухаббат Нарзуллоевны о научно-практической ценности диссертации Давлатзоды Аслама Давлата на тему: «Клинико-фармакоэкономический анализ и оценка эффективности комплексной терапии первичного остеоартрита коленных суставов, основанной на современной фармакотерапевтической стратегии заболевания», представленную к защите в Диссертационный Совет 6D.KOA-008 при ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни.

Актуальность темы научного исследования

Мультифакторность этиологии, сложность и гетерогенность патогенетических механизмов, высокая и повсеместная распространенность первичного остеоартрита (ОА), способность поражать людей в наиболее трудоспособном возрасте, неуклонно-прогрессирующий характер течения с перманентным поражением всех компонентов сустава, а также высоко неблагоприятные отдалённые исходы делают ОА одной из серьезных проблем не только ревматологии, но и медицины в целом.

Данные, представленные в литературе последних лет свидетельствуют о том, что, с одной стороны, хроническое низкоинтенсивное («Low-grade») воспаление и системные метаболические нарушения играют ключевую роль в патогенезе первичного ОА, а с другой стороны, - они же создают серьезные предпосылки для прогрессирующего снижения устойчивости структурных компонентов сустава (прежде всего суставного хряща и субхондральной кости) к механическому стрессу и тем самым выступают в роли важнейших факторов риска (ФР) прогрессирования заболевания.

При первичном ОА прежде всего поражаются наиболее нагрузочные суставы – коленные и тазобедренные, что значительно ухудшает качество жизни больных и представляет серьезную социально-экономическую проблему. Хотя

первичный ОА непосредственно не влияет на жизненный прогноз пациентов, однако он является одной из основных причин преждевременной потери трудоспособности и инвалидности, уступая в этом отношении только ишемической болезни сердца. По данным экспертов ВОЗ, только первичный ОА коленных суставов находится на четвертом месте среди основных причин нетрудоспособности у женщин и на восьмом – у мужчин.

Достигнутый за последние два десятилетия существенный прогресс в изучении ключевых вопросов патогенеза первичного ОА, его ранней диагностики, идентификации индикаторов неблагоприятного прогноза, и, что особенно важно – в вопросах фармакотерапии заболевания, связанных с появлением в арсенале практикующих ревматологов высокоэффективных структурно-модифицирующих препаратов (СМП) в различных лекарственных формах способствовали расширению возможностей патогенетической терапии заболевания.

Другим немаловажным фактором, который способствовал коренному пересмотру фармакотерапии первичного ОА, является разработка и широкая имплементация основных принципов и задач современной фармакотерапевтической стратегии (СФС) заболевания в реальную клиническую практику. Современная фармакотерапевтическая стратегия первичного ОА, которая, с одной стороны аккумулирует в себе и всесторонне отражает научные достижения и богатый клинический опыт ведения пациентов с первичным ОА, а с другой, - широко инкорпорирована в национальных рекомендациях по лечению заболевания, в настоящее время получила всемирное признание.

Однако, несмотря на достигнутые успехи в ключевых вопросах патогенеза первичного ОА, его ранней диагностики и таргетной терапии в рамках СФС заболевания, первичный ОА остается хроническим, и лечение пациентов продолжается практически на протяжении всей их жизни, что требует колоссальных экономических затрат. В этом аспекте среди существующих факторов (наличие сложности в ранней диагностики первичного ОА, адекватная

оценка эффективности проводимой терапии, низкая комплаентность больных), присутствие которых лимитирует имплементацию СФС в реальную клиническую практику, экономический вопрос приобретает все большее значение, что в итоге требует пересмотреть целесообразность применения препаратов как симптоматического ряда, так и СМП через призму их экономической доступности, на основе тщательного анализа и оценки результатов фармакоэкономических (ФЭК)-исследований.

С учетом вышеизложенного, представленное диссертационное исследование А.Д. Давлатзоды, имеющее **цель** изучить и сравнительно оценить клинико-фармакоэкономическую эффективность применения современных препаратов симптоматического ряда и СМП у пациентов с первичным ОА коленных суставов, основанном на принципах СФС заболевания, представляется, несомненно актуальной, своевременной и отвечает современным требованиям науки и практики в области ревматологии и фармакоэкономики.

Достоверность и обоснованность результатов проведенных исследований, научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность и обоснованность полученных результатов, выводов и заключения, вытекающих из диссертационной работы А.Д. Давлатзоды определяется четкой формулировкой цели и задач, адекватностью и комплексностью избранных методов исследования, достаточным объёмом клинического материала (26 пациентов с ранним ОА – согласно международному проекту по классификационным критериям раннего первичного ОА коленных суставов и 77 с развернутым ОА - по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР), 1991 г.), тщательным и многоплановым обследованием пациентов по единому протоколу. Собранный научный материал изучен в сопоставлении с клинико-инструментальными методами исследования (критерии АКР, 1991 г. и Келлгрэну-Лоуренсу, индексы Лекена и WOMAC, шкала ВАШ, MPT и артросонографии - АСГ коленных суставов, ЭхоКГ, cost-effectiveness ratio - CER: = C/Ef, где C - стоимость терапии;

Ef - эффективность терапии) и лабораторными данными (уровни СОЭ, СРБ, провоспалительных цитокинов - ФНО-а и ИЛ-6).

Автором в условиях тщательного мониторинга клинико-лабораторных и инструментальных параметров, отражающих активность и тяжесть первичного ОА коленных суставов, сравнительно изучена и оценена клинико-фармакоэкономическая эффективность применения как современных СМП (структур, артра, афлутоп, препараты гиалуроновой кислоты – ГЛК - интраартикулярно), так и препаратов симптоматического ряда - нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикоидов (ГК) в терапии ОА в интенсивном режиме, основанном на принципах современной фармакотерапевтической стратегии заболевания.

Диссертантом использованы современные высокоинформативные клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования, адекватные поставленным целям и задачам. **Цель и задачи** диссертационной работы сформулированы аргументировано, корректно и методические подходы к их решению многоплановы и современны.

Клинический материал был подвергнут всестороннему анализу и оценке в зависимости от эволюционных этапов прогрессирования первичного ОА коленных суставов, тяжести заболевания и коморбидного фона. На каждого больного была заполнена индивидуальная клиническая карта, включавшая в себя клинические, лабораторные, инструментальные данные, клинические проявления суставного синдрома, индексы: Лекена и WOMAC на всех этапах исследования (0, 3, 6 и 9 месяцев). Полученный материал подвергнут тщательной статистической обработке, что обуславливает достоверность полученных автором результатов, выводов и рекомендаций.

В целом диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне с применением современных высокоинформативных методов диагностики. Представленные в диссертационной работе А.Д. Давлатзодф научные положения, выводы и практические рекомендации хорошо аргументированы, обоснованы фактическими данными, достоверны и логично

вытекают из результатов проведенного исследования, согласуются с содержанием работы, целью и задачами и имеют большое научное значение. Практические рекомендации, предлагаемые диссертантом, заслуживают широкого внедрения в практическую деятельность не только врачей-ревматологов, но и в деятельность органов здравоохранения.

Фактические материалы, анализируемые в диссертационной работе А.Д. Давлатоды, имеют полное соответствие с первичной документацией: записями в историях болезни, лабораторных журналах, подтверждены протоколами исследований и амбулаторными картами, хранящимися в архиве ГМЦ №2 им. академика К.Т. Таджиева г.Душанбе. Используемые автором современные методы статистической обработки материала также являются свидетелями обоснованности и достоверности полученных научных результатов.

Степень научной новизны результатов, представленных автором

Научная новизна рассматриваемой диссертационной работы не вызывает сомнений. Автору удалось впервые на достаточно большом клиническом материале с применением современных и высокоинформативных методов исследования, представить ряд обоснованных научных заключений, которые можно трактовать как значимые научные результаты в области практической ревматологии: а) рейтинговая значимость отдельных характеристик хронического мультифакторного болевого и суставного синдромов в ранней диагностики первичного ОА коленных суставов и ключевую роль данных АСТ и МРТ коленных суставов в окончательной верификации диагноза; б) наличие тесных патогенетических связей – признаков «коморбидного патогенеза» между первичным ОА, МС и КВП коронарогенного генеза, что самым серьезным образом негативно модифицирует течение ОА; в) впервые среди пациентов с первичным ОА коленных суставов идентифицирована группа больных - «группа особого внимания», у которых имеют место ФР неблагоприятного прогноза в отношении быстрого прогрессирования заболевания, требующих перевода терапии в более интенсивный режим и комплексной реабилитации; г) установлено, что таргетное применение современных СМП в различных

лекарственных формах как в виде моно -, так и комбинированной терапии, эффективно и положительно модифицирует все клинико-лабораторные и инструментальные симптомы первичного ОА коленных суставов (особенно в ранних стадиях заболевания) и максимально ограничивает прием НПВП и ГК, что создает серьезные предпосылки для замедления прогрессирования заболевания; д) обосновано наличие у современных СМП (включая препаратов ГЛК) собственной анальгетической и противовоспалительной активности; е) представлены факторы, положительно влияющие на затратную эффективность СМП, стоимость и объем прямых затрат на фармакотерапию первичного ОА коленных суставов и наиболее эффективные и экономически оправданные схемы лечения заболевания в рамках СФС первичного ОА.

Сведения о внедрении и предложения о дальнейшем использовании полученных результатов

Практическое значение рассматриваемой диссертационной работы заключается, с одной стороны в научно обоснованной демонстрации как эффективности, так и экономической целесообразности применения современных СМП и препаратов симптоматического ряда в терапии первичного ОА в рамках СФС заболевания, а с другой, - в возможности выбора наименее затратных схем фармакотерапии первичного ОА коленных суставов.

Основные научные положения и практические рекомендации, сформулированные автором данной диссертационной работы, внедрены в практику обследования и лечения больных в ревматологическом отделении ГМЦ №2 им. академика К.Т. Таджиева, г. Душанбе, а также в учебную программу кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино».

Практические рекомендации, предложенные автором, могут быть внедрены в лечебную и диагностическую деятельность других ревматологических отделений, занимающихся вопросами интенсивной терапии первичного ОА.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, среди которых 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) при Президенте РТ (для публикации основных результатов диссертационных работ), в которых всесторонне отражены основные положения диссертации.

Оценка содержания работы

Диссертационная работа А.Д. Давлатзоды изложена на 167 страницах компьютерного текста, построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 328 источника. В целом, диссертация написана хорошим литературным языком, иллюстрирована 17 таблицами, 15 рисунками и показывает глубокую эрудицию автора в вопросах как ревматологии, так и фармакоэкономики.

Во **введении** обоснована актуальность и степень разработанности темы, четко сформулирована цель и поставлены задачи исследования, представлена научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, определены положения, выносимые на защиту, приведены сведения об апробации основных положений диссертационной работы, достоверности полученных результатов и личный вклад автора.

Глава 1 - «Обзор литературы» - достаточен по объему и изложен на 34 страницах, представляет собой развернутый анализ современного состояния проблемы фармакотерапии первичного ОА с применением как препаратов симптоматического ряда, так и инновационных СМП в различных лекарственных формах в рамках СФС заболевания. В нем также подробно и систематично представлены данные о существующих сложностях в вопросах ранней диагностики первичного ОА коленных суставов, оценке эффективности проводимой терапии, а также сравнительного клинико-фармакоэкономического

анализа затратной эффективности применения современных СМП в сочетании с препаратами симптоматического ряда у пациентов с первичным ОА, основанной на основных принципах СФС заболевания.

В целом на основании проведенного анализа литературы последних 5 лет автором выделены и обоснованы наиболее актуальные и перспективные направления данной проблемы.

В главе **«Материалы и методы исследования»** охарактеризована группа из 103 пациентов с первичным ОА коленных суставов, которые в зависимости от эволюционных этапов прогрессирования заболевания и характера проводимой терапии были распределены на 3 группы: а) I группа (n=26) - больные с первой стадией ОА; б) II группа (n=40) и III группа (n=37) - больные с второй и третьей стадией заболевания.

В данной главе также представлены критерии включения больных в исследование и исключения из него, подробно изложены специальные методы исследования (анализ и оценка уровня СОЭ, СРБ и провоспалительных цитокинов - ФНО а, ИЛ-6, АСТ, МРТ), а также современные международные инструменты и индексы для ранней диагностики первичного ОА коленных суставов, активности и тяжести заболевания, эффективности проводимой терапии и функциональное состояние больных с первичным ОА коленных суставов: международный проект по классификационным критериям раннего первичного ОА коленных суставов, критерии АКР, 1991 г. и Келлгрена-Лоуренса, индексы Лекена и WOMAC, шкала ВАШ, ЭхоКТ).

Проведенная тщательная статистическая обработка клинических и лабораторных данных не оставляет сомнений в достоверности полученных результатов и основных научных положений, выдвинутых диссертантом, а также сформулированных выводов и практических рекомендаций.

Главы 3 и 4 диссертационной работы целиком посвящены результатам собственных исследований автора.

В **3 главе** нашли своё отражение апробация международного проекта по классификационным критериям раннего первичного ОА коленных суставов и

международные инструменты и индексы (критерии Келлгрена-Лоуренса, индексы Лекена и WOMAC, шкала ВАШ) и определены степень информативности указанных международных инструментов в ранней диагностике первичного ОА коленных суставов, оценке эффективности проводимой терапии, а также современные подходы к идентификации коморбидных и мультиморбидных заболеваний и оценке приверженности больных с первичным ОА коленных суставов к лечению СМП.

В данной главе также всесторонне освещены сложные и малоизученные вопросы, связанные с клинико-лабораторным и инструментальным анализом и оценкой применения современных СМП у больных первичным ОА коленных суставов I, II и III стадии, в свете имплементации основных принципов СФС первичного ОА в реальную клиническую практику.

4 глава диссертационной работы А.Д. Давлатзода, посвящена сложным и малоизученным вопросам клинико-фармакоэкономического сравнительного анализа и оценки применения как современных СМП в различных лекарственных формах (структур, артра, алфлутоп и препараты ГЛК - интраартикулярно), так и препаратов симптоматического ряда (НПВП, ГК - интраартикулярно) у пациентов с первичным ОА коленных суставов в рамках СФС заболевания, идентификации факторов, наличие которых положительно влияет на затратную эффективность препаратов базисного ряда.

Важным фрагментом в 4 главе рассматриваемой работы является подбор критериев эффективности проводимой терапии у больных первичным ОА коленных суставов в рамках ФЭК-анализа, определения структуры и объема прямых затрат на фармакотерапию заболевания и методический подход к выбору наиболее эффективной, безопасной и экономически оправданной схемы лечения первичного ОА у таджикской категории пациентов. Другим немаловажным фрагментом диссертационной работы является идентификация у современных СМП ряда отличительных особенностей, которые делают их препаратами выбора в терапии первичного ОА в свете широкой имплементации современной фармакотерапевтической стратегии заболевания.

В **заключении**, фактически представляющем собой обсуждение данных диссертационного исследования, суммирован и обобщён полученный в работе научный материал, даны подробный анализ результатов и их оценка с позиции клинициста, проведено сравнение результатов работы с данными литературы. Раздел может рассматриваться как образец обсуждения данных диссертационного исследования в дискуссионном ключе – логичного и в то же время лаконичного.

Завершают диссертацию 5 выводов и 5 практических рекомендаций, которые полностью соответствуют поставленным задачам, научно обоснованы, аргументированы и логично вытекают из результатов исследования.

Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат полностью отражает суть и содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями раздела 4 инструкции о порядке оформления автореферата, утвержденного решением Президиума ВАК при Президенте Республики Таджикистан от 28 июня 2017 г., №3/1, полностью отражает содержание диссертационной работы.

Существенных и принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Давлатзоды Аслама Давлата на тему: «Клинико-фармакоэкономический анализ и оценка эффективности комплексной терапии первичного остеоартрита коленных суставов, основанной на современной фармакотерапевтической стратегии заболевания», выполненная под руководством доктора медицинских наук Ё.У. Саидова, представленная к защите в Диссертационный Совет 6D.KOA-008 при ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни является завершенным научно-квалификационным трудом. В ней на основании проведенных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в современной ревматологии,

а внедрение результатов исследования вносит существенный вклад в развитие практической ревматологии.

Актуальность темы, уровень научного исследования, научная новизна и объем выполненных исследований, выводы и практические рекомендации позволяют считать, что диссертационная работа Давлатзоды Аслама Давлата полностью соответствует требованиям раздела 3 п. 31 34 «Порядок присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 г., №267, предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

Официальный оппонент:

кандидат фармацевтических наук,
доцент кафедры фармацевтической
химии и управления экономики фармации
Таджикского национального университета



Саидова М.Н.

Подпись кандидата фармацевтических наук,
доцента Саидовой Мухаббат Нарзуллоевны
«Заверяю»

Начальник управления кадров и спецслужб
Таджикского национального университета

« 4 » 01 2023г.



Тавкиев Э.Ш.

Контактная информация: Таджикский национальный университет
Адрес: 734025, Республика Таджикистан, г. Душанбе, проспект Рудаки 17.
Тел: (+992 -37) 2217711
E-mail: info@tnu.tj; **Website:** www.tnu.tj

