

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Л.А. Князевой на диссертационную работу соискателя кафедры пропедевтики внутренних болезней ТГМУ им. Абуали ибни Сино Бекмуродзода С.Б. **"Клинико-экономический анализ эффективности активной контролируемой противовоспалительной терапии у больных ревматоидным артритом"**, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - внутренние болезни

Актуальность проблемы. Дискутабельность этиологии, сложность и гетерогенность патогенетических механизмов и клинических форм ревматоидного артрита (РА), неуклонно прогрессирующий характер заболевания и наличие системных (висцеральных) проявлений в сочетании с коморбидной или мультиморбидной патологией во многом определяют необходимость дифференцированного подхода к терапии и сохраняющуюся актуальность этой проблемы для современной практической ревматологии. В связи с этим продолжается достаточно активное изучение распространенности и механизмов прогрессирования РА, разработка новых диагностических и фармакотерапевтических возможностей.

Известно, что течение и исходы РА зависят как от особенностей клинических проявлений, так и от своевременности назначения, адекватности и эффективности современных групп базисных болезнь-модифицирующих противовоспалительных препаратов (ББМПВП), прежде всего метотрексата (МТ) и лефлуномида, а также генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Разработка ГИБП и их активное внедрение в ревматологическую практику признаны революционным прорывом в ревматологической науке.

Результатом этих достижений явилась разработка и формирование современной концепции фармакотерапии РА в рамках стратегии «Тreat to

Target – T2T» - «Лечение до достижения цели», внедрение которой в клиническую практику стало основой для кардинального улучшения прогноза при этом заболевании. Одновременно активное применение данной стратегии выявило наличие ряда проблем, решение которых будет способствовать дальнейшей оптимизации терапии РА. Одним из негативных фактов в этой связи являются фармакоэкономические аспекты терапии РА с применением ББМПВП, определяемые достаточно высокой стоимостью как синтетических базисных препаратов, так и (в первую очередь) ГИБП, развитием резистентности и нежелательных эффектов на фоне проводимой терапии, которые вносят весомый вклад в снижение комплаентности больных и эффективности терапии.

В этой связи анализ и оценка экономической целесообразности стратегии T2T с применением различных лекарственных форм ББМПВП (МТ, лефлуномида и ГИБП) при РА диктуют необходимость проведения целенаправленного исследования с использованием фармакоэкономического анализа.

С учетом вышеизложенного, представленное диссертационное исследование С.Б.Бекмуродзода, **целью** которого является изучение и сравнительная оценка клинико-экономической эффективности применения различных лекарственных форм МТ и дженерика лефлуномида - багеды в терапии активного РА в интенсивном режиме (стратегия T2T), представляется, несомненно, актуальным 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 С.Б.Бекмуродзода, основаны на анализе данных клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования у 104 пациентов с достоверным диагнозом РА (по критериям: ACR/EULAR, 2010 г. и ACR, 1987 г.), которым в условиях

тщательного мониторинга клинико-лабораторных параметров активности заболевания проведена сравнительная оценка клинико-фармакоэкономической эффективности применения ББМПВП - МТЖ, МТ и багеды в терапии РА в интенсивном режиме, основанном на принципах стратегии T2T, а также препаратов симптоматического ряда - нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикоидов (ГК).

В целом диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне с применением современных высокоинформативных методов диагностики. Представленные в диссертационной работе С.Б. Бекмуродзоды 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, обладают научной новизной и практической значимостью.

Фактические материалы, анализируемые в диссертационной работе С.Б. Бекмуродзоды, имеют полное соответствие с первичной документацией: записями в историях болезни, лабораторных журналах, подтверждены протоколами исследований и амбулаторными картами, хранящимися в архиве ГМЦ №2 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 диссертационной работы С.Б. Бекмуродзоды не вызывает сомнений. Автору удалось впервые в Республике Таджикистан (РТ) в условиях реальной клинической практики, на достаточно большом клиническом материале установить, дополнить или уточнить ряд положений, определяющих научную ценность представленной работы: а) оценить высокую информативность и чувствительность современных международных инструментов - ACR/EULAR 2010 г., SDAI и ACR/EULAR

2011 г. в ранней диагностике РА, в определении активности заболевания и верификации состояния клинической ремиссии; б) доказать хороший профиль эффективности/переносимость и экономическую доступность различных лекарственных форм МТ и багеды у пациентов с активным РА; в) выявить предикторы достижения стойкой (sustained) ремиссии и факторы, положительно влияющие на затратную эффективность БПВП; г) обосновать методический подход к сравнительной оценке затратной эффективности современных БПВП - МТЖ, МТ и багеды в сочетании с препаратами симптоматического ряда (НПВП, ГК); д) стоимость и объем прямых затрат на фармакотерапию РА; е) наиболее эффективные и экономически оправданные схемы лечения РА в рамках стратегии T2T; ж) установить наличие у МТ не только собственной противовоспалительной и иммуносупрессивной активности, но также ряд других отличительных характеристик, наличие которых указывает на возможность минимизации потребности пациентов с РА не только в приеме НПВП и ГК, но и в назначении высокочрезвычайно затратных ГИБП.

Сведения о внедрении и предложения о дальнейшем использовании полученных результатов

Практическое значение рассматриваемой диссертационной работы заключается в научно обоснованном подходе по определению эффективности и экономической целесообразности применения современных ББМПВП и препаратов симптоматического ряда в терапии РА в рамках стратегии T2T; также возможности выбора наименее затратных схем фармакотерапии заболевания.

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

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

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Результаты диссертационной работы С.Б. Бекмуродзоды изложены в 9 публикациях, среди которых 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Президенте РТ (для публикации основных результатов диссертационных работ), в которых всесторонне отражены основные положения диссертации.

Личное участие автора в получении изложенных результатов

Весь спектр работы по выполнению основной идеи диссертации, ее планирование и практическая реализация, выбор методов исследования, сбор первичного научного материала, тщательный анализ и оценка полученных результатов были осуществлены автором данной работы совместно с научным руководителем.

Диссертант самостоятельно проводил подбор и обследование пациентов с РА в соответствии с поставленными задачами диссертационной работы. Автором проведен тщательный анализ и оценка основных клинико-лабораторных и инструментальных параметров, отражающих активность и тяжесть состояния пациента с РА, эффективность проводимой терапии, выполнены фармакоэкономические аспекты работы.

Содержание работы

Диссертационная работа С.Б. Бекмуродзоды изложена на 151 странице 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

273 источника. В целом диссертация написана хорошим литературным языком, иллюстрирована 20 таблицами, 9 рисунками и показывает глубокую эрудицию автора в вопросах как ревматологии, так и фармакоэкономики.

Глава 1 - «Обзор литературы» - достаточен по объему и изложен на 25 страницах, представляет собой развернутый анализ современного состояния проблемы фармакотерапии РА на основе применения как ББМПВП и ГИБП, так и препаратов симптоматического ряда, в рамках международной концепции T2T. Автором подробно и систематично обсуждаются литературные данные о существующих сложностях в вопросах ранней диагностики РА, оценке эффективности проводимой терапии, результаты клинико-экономического анализа затратной эффективности применения современных БПВП - МТЖ, МТ и багеды у пациентов с активным РА в рамках стратегии T2T

В главе **«Материалы и методы исследования»** охарактеризована группа из 104 пациентов, которые в зависимости от характера проводимой терапии были рандомизированы и распределены на три группы: – I (n=34) - группа МТЖ, II (n=36) - группа МТ и III (n=34) - группа багеды. В диссертации представлены критерии включения больных в исследование и исключения из него, подробно изложены методы исследования (анализ и оценка состояния клеточного и гуморального иммунитета, уровни СРБ и провоспалительных цитокинов – ФНО-а, ИЛ-6; также современные международные инструменты и индексы для ранней диагностики РА, определения активности заболевания, эффективности проводимой терапии и функционального состояния больных РА (ВАШ, критерии ACR 20/50/70%, ACR/EULAR, 2010-2011 гг., индексы DAS28, SDAI, CDAI).

Проведенная тщательная статистическая обработка клинических и лабораторных данных подтверждает достоверность 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** нашла своё отражение апробация классификационных критериев ACR/EULAR 2010 г., ACR/EULAR 2011 г., индекса SDAI и данные по эффективности обучения пациентов в Школе здоровья "Ревматоидный артрит" и внедрению их в реальную клиническую практику, определены степени информативности указанных международных инструментов в ранней диагностике РА, оценке эффективности проводимой терапии и верификации состояния клинической ремиссии, также современные подходы по улучшению приверженности больных РА к терапии БПВП.

В данной главе также всесторонне освещены характер и степень эффективности и переносимости применения современных БМБПВП - МТЖ, МТ и багеды в интенсивном режиме у пациентов с РА в рамках стратегии T2T, представлена сравнительная оценка эффективности указанных препаратов в виде монотерапии или в комбинации с ГК, также с применением второго БПВП - плаквенила в достижении конечной цели стратегии T2T - состояния низкой активности заболевания/ремиссии.

В **4 главе** диссертации автором подробно изложены результаты сравнительного клинико-фармакоэкономического анализа и оценки эффективности применения современных БПВП - МТЖ, МТ и багеды в терапии РА в интенсивном режиме, основанном на принципах стратегии T2T.

Вычисление коэффициента "затраты-эффективность" (CER) показало, что в терапии РА наиболее оптимальное соотношение затрат/эффективности достигается при приеме МТ. Важным фрагментом рецензируемой работы является определение МТЖ в качестве препарата выбора у таджикской категории пациентов с РА в условиях малодоступности ГИБП; обоснованный методический подход к выбору наиболее эффективных и экономически оправданных схем лечения РА в рамках стратегии T2T.

В **заключении** суммирован и обобщён полученный в работе научный материал, даны подробный анализ результатов и их оценка, проведено сопоставление собственных данных с литературными.

Завершают диссертацию **4 вывода и 4 практических рекомендации**, логично вытекающие из изложенного в диссертации материала, которые четко сформулированы и являются вполне обоснованными.

Существенных замечаний по содержанию и тексту диссертации нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа С.Б. Бекмуродзода «**Клинико-экономический анализ эффективности активной контролируемой противовоспалительной терапии у больных ревматоидным артритом**», выполненная под руководством доктора медицинских наук Ё.У. Саидова, является завершённым 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 **С.Б. Бекмуродзода** полностью соответствует требованиям "Типового положения о диссертационных советах ВАК при Президенте РТ", утвержденного Постановлением Правительства РТ от 26 ноября 2016 г., №505, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Официальный оппонент

профессор кафедры внутренних болезней №1
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России,
д.м.н. Л.А. Князева

Подпись _____



Подпись проф. Л.А. Князевой заверяю

Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России,
д.б.н. О.А. Медведева



Подпись _____



Название и адрес организации:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Федерация, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3
Тел.: +4(712) 58-81-37
e-mail: kurskmed@mail.ru

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте, докторе медицинских наук, профессоре Князевой Ларисе Александровне, профессоре кафедры внутренних болезней №1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России по кандидатской диссертации Бекмуродзода С.Б. **"Клинико-экономический анализ эффективности активной контролируемой противовоспалительной терапии у больных ревматоидным артритом"** по специальности

14.01.04 – внутренние болезни

(адрес места работы: Россия, 305041, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3; e-mail: larisaknyazev@yandex.ru)

№ п/п	Фамилия имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, министерства (ведомства), города), должность	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Основные работы
1	2	3	4	5	6	8
1	Князева Лариса Александровна	1975 г.р., Российская Федерация	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранен	Доктор медицинских наук 14.03.09 – аллергология и иммунология	Профессор, по кафедре	1. Эффективность и безопасность биоаналога Ритуксимаба (Ацелбия®) при ревматоидном артрите в качестве «первого» генно-инженерного биологического препарата: результаты клинического исследования III фазы (ALTERRA)/ Е.Л. Насонов, В.И. Мазуров, Е.В. Зонова, Л.А. Князева , И.М. Марусенко, О.Б. Несмеянова, Т.В. Плаксина, Ю.С. Шаповалова, Е.П. Иливанова, Д.Г. Кречикова, Н.А. Петроченкова, О.В. Решетько, Л.Н. Денисов, И.Г. Гордеев, А.Ф. Давыдова, Н.А. Еремина, Е.В. Земерова, Т.Б. Иванова, А.А. Кастанаян, Т.Г. Покровская и др.// Научно-практическая ревматология. – 2017. – Т. 55. – № 4. – С. 351-359. 2. Оценка эффективности влияния подкожной формы

			<p>ия Российской Федерации (ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России), профессор кафедры внутренних болезней №1</p>		<p>метотрексата на уровень провоспалительной цитокинемии и морфо-функциональное состояние сосудистой стенки у больных ревматоидным артритом/ Л.А. Князева, Е.У. Саидов, Л.И. Князева, Х.Р. Махмудов, Н.С. Мещерина, И.И. Горяйнов, М.А. Степченко, И.М. Никулина, И.С. Кудинова// Вестник Авиценны. – 2017. – Т. 19. – № 1. – С. 78-84.</p> <p>3. Влияние подкожной формы метотрексата на показатели жесткости артериального русла у больных ревматоидным артритом/ В.И. Понкратов, Н.С. Мещерина, Л.А. Князева, И.С. Кудинова, И.В. Никулина// Молодежный инновационный вестник. – 2017. – Т. 6. – № 1. – С. 98-103.</p> <p>4. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов Ритуксимаба (Ацелбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (Исследование BIORA)/ Е.Л. Насонов, Е.В. Зонова, О.Н. Иванова, Л.А. Князева, В.И. Мазуров, Р.Р. Самигуллина, И.М. Марусенко, О.Б. Несмеянова, Т.В. Плаксина, А.Э. Сизиков, Д.Г. Кречикова, Н.А. Петроченкова, Ю.С. Шаповалова, Н.С. Сорока, С.И. Пиманов, А.М. Пристром, Е.В. Кундер, Е.В. Черняева, А.В. Еремеева, Р.А. Иванов и др.// Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54. – № 5. – С. 510-519.</p> <p>5. Влияние подкожной формы метотрексата на структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у больных ревматоидным артритом/ Л.А. Князева, Н.С. Мещерина, Л.И. Князева, И.И. Горяйнов, М.А. Степченко, В.И. Понкратов// Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 53. – № 3. – С. 258-265.</p> <p>6. Вазопротективные эффекты генно-инженерных биологических препаратов у больных ревматоидным артритом/ Н.С. Мещерина Л.А. Князева, И.И. Горяйнов, Л.И. Князева// Современные технологии в медицине. – 2015. – Т. 7.</p>
--	--	--	---	--	--

Согласна на обработку персональных данных.
Официальный оппонент

Князева Лариса Александровна

Ученый секретарь
ученого Совета ФГБОУ ВО «Курский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
д.б.н., профессор



Медведева Ольга Анатольевна