

"УТВЕРЖДАЮ"

Директор ФГБНУ
НИИР им. В.А.Насоновой
доктор медицинских наук,
профессор Лиля А.М.



« 03 » 09 2019 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой" на диссертационную работу Бекмуродзода Султона Бекмурода **"Клинико-экономический анализ эффективности активной контролируемой терапии у больных ревматоидным артритом"**, выполненную при Таджикском Государственном медицинском Университете им. Абуали ибни Сино, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - внутренние болезни

Актуальность темы исследования. Ревматоидный артрит (РА) - иммуновоспалительное (аутоиммунное) заболевание, характеризующееся тяжелым прогрессирующим поражением периферических суставов и вовлечением в орбиту патологических нарушений внутренних органов, развитие которых определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе гуморального и клеточного иммунитета.

Согласно статистическим данным, в мире РА страдает более 20 млн. человек и до 50% пациентов становятся инвалидами в течение первых 5 лет от начала болезни. Более того, с одной стороны, пациенты с РА нуждаются в большом количестве лабораторных и других диагностических исследований, дорогостоящих лекарственных препаратах, частых госпитализациях, а с другой - около 1/3 пациентов через 10 лет от начала РА нуждаются в хирургическом вмешательстве (эндопротезировании суставов и др.)

В полисиндромном клиническом сценарии РА, наряду с типичным суставным синдромом, наблюдается широкий спектр висцеральных проявлений заболевания (нередко с высоким прогностическим рейтингом - так называемые "Мальма критерии") и коморбидных и/или мультиморбидных состояний. По современным представлениям указанные отличительные особенности РА, а также практически постоянное присутствие гетерогенных осложнений от проводимой противоревматической терапии являются факторами, наличие которых: а) имеет огромное значение в формировании облика заболевания; б) является фактором риска преждевременной летальности больных. В целом эти факторы рассматриваются как индикаторы тяжести системного аутоиммунного процесса и диктуют необходимость пересмотра терапевтической стратегии заболевания в плане его как оптимизации, так и интенсификации, что многократно увеличивает затраты на лечение.

Все вышеизложенное, с одной стороны, еще больше подчеркивает медицинское и социальное значение РА, а с другой - позволяет рассматривать его как одно из самых

тяжелых высокочастотных хронических заболеваний человека с тяжелой экономической нагрузкой на систему национального здравоохранения любого государства.

Неясность этиологии, сложность и гетерогенность патогенетических механизмов, клинических форм и течения РА делают его терапию серьезной задачей. Однако, с одной стороны полученный в последние годы существенный прогресс в изучении ключевых вопросов патогенеза, в ранней диагностике РА, идентификации предикторов неблагоприятного прогноза, а с другой, - в вопросах фармакотерапии заболевания, связанных с появлением в арсенале практикующих ревматологов высокоэффективных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) (метотрексат - МТ в различных лекарственных формах и лефлуномид - ЛЕФ) и, что особенно важно, - разработкой генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), способствовали существенному расширению возможностей патогенетической терапии заболевания.

Другим немаловажным фактором, который внес огромный вклад в фармакотерапевтическую концепцию РА, считается разработка и активная имплементация в клинической практике международных рекомендаций в рамках стратегии «Тreat to Target – T2T» - «Лечение до достижения цели» [Smolen J.S. et al., 2010]. Стратегия T2T, которая, с одной стороны, аккумулирует в себе и всесторонне отражает научные достижения и богатый клинический опыт ведения пациентов с РА, а с другой - широко инкорпорирована в национальных рекомендациях по лечению заболевания, в настоящее время получила всемирное признание.

Вместе с тем, несмотря на достигнутые успехи в проблеме РА, заболевание остается хроническим и лечение пациентов продолжается практически на протяжении всей их жизни, требуя существенных экономических затрат. В этом аспекте, обоснованный оптимизм ревматологов, связанный с высокой эффективностью применения современных БПВП и ГИБП в рамках стратегии T2T, наталкивается на высокую стоимость указанных препаратов, что диктует необходимость с особой тщательностью оценивать не только клиническую, но и экономическую целесообразность применения инновационных препаратов в клинической практике.

С учетом вышеизложенного, выбранная автором тема диссертационного исследования, целью которой явился сравнительный анализ и оценка клинико-экономической эффективности применения различных лекарственных форм МТ и дженерика ЛЕФ - багеды в терапии активного РА в интенсивном режиме, основанном на принципах стратегии T2T, представляется несомненно актуальной, своевременной и отвечает современным требованиям науки и практики в области ревматологии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Цель и задачи диссертационной работы сформулированы аргументировано, корректно и методические подходы к их решению многоплановы и современны. В основу диссертации положены результаты комплексного и многопланового клинического и параклинического обследования 104 больных с ранним (n=25) и развернутым (n=79) РА. В целом объем исследуемого материала достаточный для выдвижения основных положений работы, получения обоснованных выводов и практических рекомендаций. Обращает на себя внимание убедительный подбор пациентов как с ранним (по критериям ACR/EULAR,

2010 г.), так и с развернутым РА с тщательным и многоплановым обследованием отобранных больных по единому протоколу, в свете внедрения основных принципов стратегии T2T в практической ревматологии. Обследованным пациентам в условиях улучшения комплаентности к лечению (обучение в Школе здоровья "Ревматоидный артрит") и тщательного мониторинга клинико-лабораторных параметров активности РА (включая содержания провоспалительных цитокинов-ФНО-а, ИЛ-6 и ряд показателей клеточного и гуморального иммунитета), сравнительно оценена клинико-экономическая эффективность применения как современных БПВП (MT- перорально и подкожно, багеды) в терапии РА в интенсивном режиме, так и препаратов симптоматического ряда - нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикоидов (ГК)

В представленной диссертационной работе заслуживают также особого внимания и положительной оценки результаты сравнительного фармако-экономического анализа затратной эффективности применения современных БПВП в интенсивном режиме, основанной на принципах стратегии T2T в терапии активного РА с идентификацией предикторов достижения стойкой (sustained) ремиссии и факторов, положительно влияющих на затратную эффективность как БПВП, так и препаратов симптоматического ряда.

Использованные в работе методы диагностики, как клинико-инструментальные, так и иммунологические, полностью соответствуют цели и задачам исследования, являются современными и высокоинформативными. Представленные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации хорошо аргументированы, обоснованы фактическими данными, достоверны и логично вытекают из результатов проведенного исследования, согласуются с целью и задачами работы.

Статистическая обработка проводилась в соответствии с современными требованиями к анализу материалов научных исследований. В целом диссертационная работа выполнена на хорошем методическом уровне и полностью соответствует области исследования, в котором она проводилась.

Научная новизна и практическая ценность полученных результатов и их внедрение в практику

Научная новизна и практическая ценность диссертационной работы **С.Б.Бекмуродзода** не вызывают сомнений. В результате проделанной работы автору удалось в условиях реальной клинической практики и на достаточно большом клиническом материале впервые установить и/или дополнить и уточнить ряд положений, которые определяют научную ценность представленной работы: а) высокую информативность и чувствительность современных международных индексов (ACR/EULAR 2010 г., SDAI и ACR/EULAR 2011 г.) в ранней диагностике РА, в оценке активности заболевания и верификации состояния клинической ремиссии; б) хороший профиль эффективности и переносимости и экономическую доступность различных лекарственных форм MT и багеды у пациентов с активным РА; в) предикторы достижения стойкой (sustained) ремиссии и факторы, положительно влияющие на затратную эффективность БПВП; г) методический подход к сравнительной оценке затратной эффективности современных БПВП в сочетании с препаратами симптоматического ряда (НПВП, ГК); д) стоимость и объем прямых затрат на фармакотерапию РА; е) наиболее

эффективную и экономически оправданную схему лечения РА в рамках стратегии T2T; ё) наличие у МТ не только собственной противовоспалительной, но и иммуносупрессивной активности, а также ряда других отличительных особенностей, наличие которых минимизирует потребности пациентов с РА, не только к НПВП и ГК, но и к высокочувствительным ГИБП.

Практическая значимость результатов исследования несомненна и заключается, с одной стороны, в современных подходах к ранней диагностике РА, оценке эффективности активной контролируемой терапии, верификации состояния клинической ремиссии и улучшении приверженности пациентов к лечению, а с другой, - в идентификации предикторов достижения состояния клинической ремиссии и факторов, наличие которых положительно влияет на затратную эффективность активной противовоспалительной терапии в рамках стратегии T2T, и методическом подходе к выбору наиболее эффективных и экономически оправданных схем фармакотерапии РА, которые являются весьма важными аргументами в оценке практической направленности рассматриваемой работы.

Результаты настоящей работы могут быть рекомендованы к внедрению в лечебный процесс учреждений ревматологического и терапевтического профиля, а также в учебный процесс курсов преподавания внутренних болезней в медицинских вузах.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Представленные в диссертационной работе обоснованные научные положения свидетельствуют о её большом научном и практическом значении. Полученные в работе научные результаты показывают существующие сложности в пути полноценного внедрения основных принципов стратегии T2T в реальную клиническую практику, отражают значимость современных подходов в ранней диагностике РА, в оценке активности и эффективности проводимой терапии, демонстрируют сравнительную эффективность современных БПВП в рамках стратегии T2T.

Полученные автором научные результаты также подчеркивают сложность фармако-экономического анализа и оценки затратной эффективности применения как современных БПВП, так и препаратов симптоматического ряда в терапии РА в рамках стратегии T2T, способствуют идентификации предикторов достижения стойкой (sustained) ремиссии и факторов, положительно влияющих на затратную эффективность терапии активного РА, а также еще больше укрепляют позиции парентерального МТ- методжета (как в виде монотерапии, так и в сочетании с плаквенилом) как ключевого компонента стратегии T2T и приемлемой альтернативы ГИБП у таджикской популяции пациентов с РА в условиях малодоступности последних.

Объем и структура диссертации и сведения о полноте публикаций по теме диссертационной работы

Диссертационная работа построена по общепринятому принципу, имеет традиционную структуру, включает 4 главы и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, 2-х глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов. выводов, практических

рекомендаций и библиографического указателя, включающего 273 источника (из них 162 на русском языке и 111 на иностранных языках).

В **заключении** диссертант суммирует и всестороннее анализирует и оценивает результаты собственного исследования, а также сопоставляет их с имеющимися в литературе последних лет данными и аргументировано обосновывает их научно-практическую значимость. Завершают диссертацию 5 выводов и 4 практических рекомендации. Они логично вытекают из изложенного в диссертации материала, четко сформулированы и вполне обоснованы.

Диссертационная работа изложена на 151 странице компьютерного текста, иллюстративный материал представлен 20 таблицами и 9 рисунками. В целом диссертация написана хорошим литературным языком и показывает глубокую эрудицию автора в вопросах ревматологии и фармакоэкономики.

Диссертационная работа прошла широкую апробацию. Основные результаты диссертации доложены и обсуждены на 65 и 66 годичных научно-практических конференциях Таджикского государственного медицинского университета (ТГМУ) им. Абуали ибни Сино (Душанбе, 2018-2019 гг.), на XIV научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино (Душанбе, 2019 г.), IV Евразийском конгрессе ревматологов (Москва, 2018 г.), Конгрессе кардиологов и терапевтов Азии и СНГ (Душанбе, 2019 г.).

Первичная экспертиза (апробация) диссертации проведена на заседании Межкафедральной проблемной комиссии по терапевтическим дисциплинам ТГМУ им. Абуали ибни Сино, протокол №1 от 18 апреля 2019 г. (ректор - д.м.н., профессор Гулзода М.К.).

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Министерства образования и науки Российской Федерации (РФ) и ВАК при Президенте Республики Таджикистан для опубликования основных результатов диссертационных работ.

Содержание автореферата и печатных работ полностью отражает все основные положения диссертации.

Существенных и принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение: диссертационная работа Бекмуродзода С.Б. "**Клинико-экономический анализ эффективности активной контролируемой противовоспалительной терапии у больных ревматоидным артритом**", выполненная на кафедре пропедевтики внутренних болезней ТГМУ им. Абуали ибни Сино под руководством доктора медицинских наук Ё.У.Саидова, является законченным исследованием, выполненным на актуальную тему, и содержит новые данные, совокупность которых можно квалифицировать как весомое научное достижение в ревматологии. Диссертация раскрывает существующие сложности в проблеме клинико-экономической целесообразности применения современных БПВП у пациентов с РА в рамках стратегии T2T. Проведенное исследование способствует идентификации факторов, положительно влияющих на затратную эффективность терапии активного РА и укрепляющих позиции МТ как ключевого компонента стратегии T2T. По объему выполненного исследования, его актуальности, методическим подходам, новизне и практической ценности диссертационная работа Бекмуродзода Султона Бекмурода

является научно-квалификационной работой, полностью соответствует требованиям "Типового положения о диссертационных советах ВАК при Президенте Республики Таджикистан, утвержденного постановлением Правительства Республики Таджикистан 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.

Отзыв о диссертационной работе Бекмуродзода С.Б. обсужден и одобрен на заседании Ученого совета ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой «03 09 2019 г., протокол № 18

Диссертация рекомендована к защите по специальности 14.01.04 - внутренние болезни

Председатель:

Научный руководитель

ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой
д.м.н., профессор, академик РАН

Е.Л.Насонов

Ведущий научный сотрудник

лаборатории медико-социальных
исследований ФГБНУ НИИР

им. В.А.Насоновой, д.м.н., профессор

Р.М.Балабанова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии
им. В.А.Насоновой»

Адрес: Российская Федерация, 155522, г.Москва, Каширское шоссе, д.34а

Тел.8 495 109 29 10*1020

e-mail:socrat@irramn.ru

Ученый секретарь ФГБНУ НИИР
им. В.А.Насоновой, д.м.н.

В.Н.Амирджанова

