

ВІДГУК

офіційного опонента професора Топчія І.І. на рукопис дисертаційної роботи В.В. Новаківського.

«Прогнозування ефективності та оптимізація лікування анемії еритропоез стимулюючими засобами тривалої дії у хворих, які лікуються методом гемодіалізу», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук до спеціалізованої вченої ради Д 26.565.01 ДУ «Інститут нефрології АМН України» за спеціальністю 14.01.37 – нефрологія

Актуальність вибраної теми. Анемія є ведучим клінічним синдромом у хворих на ХХН. У хворих на діалізному етапі лікування її розповсюдженість за даними Національного реєстру хворих на ХХН сягає 52%. Ефективна корекція анемії залежить від багатьох чинників: адекватної корекції дефіциту заліза та еритропоетину, боротьби з хронічним запаленням, вторинним гіперпаратиреозом, мальнутрицією, ефективним проведенням сеансів гемодіалізу, відсутністю хронічних крововтрат та інших чинників. Тим не менш навіть за умови дотримання всіх рекомендацій у хворих на ХХН V ГД спостерігається висока вірогідність розвитку анемії та недосягнення цільових показників гемоглобіну $\geq 10\%$. Відсутність чітких рекомендацій щодо алгоритму діагностичного пошуку у випадку розвитку резистентності та шляхів її подолання, дозволяє говорити про актуальність та своєчасність вибраної теми.

Іншим негативним чинником є високі економічні витрати на лікування анемії. Одним зі шляхів зменшення економічного навантаження вважається використання еритропоез стимулюючих засобів тривалої дії. Саме використання таких препаратів для корекції анемії розглядається в дисертаційному дослідженні.

Актуальність обраної теми підтверджується її зв'язком з планом науково-дослідних робіт Державної установи «Інститут нефрології НАМН

України» і є її фрагментом: «Розробити фармако-економічне обґрунтування оптимального лікування анемії у пацієнтів з хронічною хворобою нирок V Д стадії» (№ державної реєстрації НДР 0216U000338) та «Вивчити механізми персистування анемії у хворих на ХХН V Д стадії» (№ державної реєстрації 0219U000020). Автор є співвиконавцем зазначених НДР.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність.

Мета і задачі дослідження чітко сформульовані. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та практичних рекомендацій базується на достатній кількості клінічного матеріалу. Автором проведено ретроспективне дослідження на групі з 237 пацієнтів та проспективне на групі зі 137 пацієнтів. Обґрунтованість проведених досліджень базується на використанні сучасного спектру клініко-лабораторних, біохімічних та інструментальних досліджень. Застосовані методики моделювання та метод фармако-економічної мінімізації витрат визначають економічну доцільність використання різноманітних ЕСЗ у хворих з ХХН V ГД та дозволяють обрати метод лікування анемії з мінімальною вартістю.

Особливої уваги заслуговує визначення предикторів розвитку резистентності до еритропоез стимулюючих засобів тривалої дії за допомогою статистичного аналізу даних.

Наукова новизна результатів дослідження.

За результатами наукового дослідження автор сформулювала низку положень, які мають наукову новизну та практичне значення.

Вперше була створена прогностична модель резистентності до ТАРЕ у хворих на ХХН V ГД та доведено, що індивідуальними факторами ризику є: $ІМТ \leq 20,5 \text{ кг/м}^2$, іПТГ сироватки $> 665 \text{ пг/мл}$, концентрація сечовини до діалізу $> 17,6 \text{ ммоль/л}$, об'єм гіпергідратації, розрахований за показником

ОН/ЕСW за $BSM \geq 16\%$ та сатурація трансферину $> 41\%$. Продемонстровано, що в умовах сучасного фармацевтичного ринку України, застосування ТАРЕ у хворих на ХХН V ГД, порівняно з дарбепоетином- α , дозволяє знизити вартість лікування анемії протягом року на 36%. Встановлено різноспрямований вплив ТАРЕ та дарбероестину- α на інтенсивність ОС у хворих на ХХН V ГД: лікування ТАРЕ у дозі ≥ 125 мкг/міс покращує антиоксидантний статус, але разом з тим, призводить до активації ПОЛ, підвищує гемоліз еритроцитів та проникність їх мембран; лікування дарбепоетином- α знижує інтенсивність пероксидного ушкодження поряд з підвищенням проникності еритроцитарних мембран та зниженням їх осмотичної стійкості. Показано, що застосування ТАРЕ у дозі ≥ 50 мкг/міс збільшує проникність мембран еритроцитів, застосування ТАРЕ у дозі ≥ 125 мкг/міс підвищує активність симпатичної ланки регуляції ВНС та асоціюється з високим 3-річним ризиком серцево-судинних подій.

Заслуговує на увагу порівняння діалізних методик ГДФ з ГД та їх вплив на необхідну для досягнення цільового рівня Hb дозу ТАРЕ, а саме, зменшення вартості лікування анемії на 25,3% у пацієнтів які лікуються методом ГДФ.

Розкрита ідея впливу лікарських засобів терапії супроводу на ефективність корекції анемії у ХХН V ГД та показано, що застосування амлодипіну призводить до необхідності збільшення дози засобів заліза і ТАРЕ та, навпаки, призначення альфакальцидолу знижує необхідну для лікування анемії дозу ТАРЕ.

Практичне значення одержаних результатів.

Дисертація має суттєве практичне значення. На основі проведених досліджень розроблений алгоритм ідентифікації хворих з ризиком резистентності до еритропоез стимулюючих засобів тривалої дії.

Розроблений алгоритм оптимізації лікування хворих з ризиком розвитку резистентності до еритропоез стимулюючих засобів тривалої дії, зокрема доведена не доцільність перевищення дози ТАРЕ вище 125 мкг/міс. Наведені дані про доцільність переведення таких хворих на ГДФ та необхідність оптимізації супутньої медикаментозної терапії. Результати дисертації апробовані в ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (м. Київ), КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу», Медичних центрах ТОВ «Фрезеніус Медикал Кер Україна у м. Черкаси та Чернігів, відділенні гемодіалізу Сумської обласної лікарні, відділенні гемодіалізу КП «Криворізької міської клінічної лікарні №2» ДОР», КНП «Одеський Обласний центр нефрології та діалізу» ООР», відділення хронічного гемодіалізу ДЗ СМСЧ №1 м. Енергодар.

Структура дисертації. Дисертація В.В. Новаківського оформлена за діючими вимогами ДАК України. Викладена українською мовою на 185 сторінках тексту і складається зі вступу, 5 розділів (у тому числі огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3 розділи власних досліджень), аналізу і узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Дисертація містить 240 найменувань (11 кирилицею і 229 латиницею). Роботу ілюстровано 35 таблицями та 49 рисунками.

Вступ чітко окреслює завдання і мету дослідження, показує наукову новизну та практичне значення роботи, описує зв'язок її з плановими науково-дослідними темами ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Перший розділ містить огляд літератури в якому аналітично викладені сучасні уявлення про проблеми лікування анемії у хворих на ХХН VГД, властивості еритропоез стимулюючих засобів тривалої дії, їх плейотропні

ефекти та фактори, які призводять до резистентності до них. В огляді використовуються як вітчизняні, так і іноземні джерела останніх років.

В другому розділі, матеріали і методи, викладений дизайн дослідження (дві частини – ретро- та проспективна), описані критерії включення, виключення, методологія використаних лабораторних та інструментальних досліджень. Надані методи статистичної обробки даних.

Третій розділ присвячений ретроспективній частині. В ньому проведений фармако-економічний аналіз лікування анемії еритропоез стимулюючими засобами що використовуються в Україні, визначені клінічні лабораторні та медикаментозні детермінанти ефективності лікування анемії, а також визначені фактори які призводять до розвитку резистентності. Оцінений взаємозв'язок між розвитком анемії та складом тіла визначеному за даними ВСМ. Проаналізована супутня медикаментозна терапія.

Четвертий розділ є продовженням третього де отриманні дані відтворені та підтверджені в трирічному проспективному дослідженні.

В п'ятому розділі оцінюється вплив різних ЕСЗТД на оксидативний статус та вегетативну регуляцію серцевої діяльності, оцінюється вплив ТАРЕ на 3-річну кардіоваскулярну виживаність у хворих на ХХН VГД.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» здобувач логічно підводить підсумок проведених досліджень.

Завершують роботу висновки й практичні рекомендації, які у повній мірі відповідають поставленій цілі і задачам роботи і логічно впливають з проведених досліджень.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.

Результати дисертаційної роботи відображені в авторефераті та 17 наукових робітах, серед яких: 5 статей у фахових виданнях, рекомендованих

ДАК МОН України, 1 стаття опублікована у фаховому виданні, включеному до міжнародної наукометричної бази Web of Science, 10 тез доповідей на науково-практичних конференціях, одержано 1 деклараційний патент на корисну модель.

Висновки і практичні показники мають наукову новизну та клінічну цінність. Основні результати дисертаційної роботи викладенні в опублікованих працях і відповідають темі дослідження. Зміст автореферату ідентичний основним положенням дисертації.

Зауваження та запитання

Принципових і суттєвих зауважень до дисертаційної роботи не виникало і всі розділи оцінені позитивно. В деяких розділах були стилістичні помилки або описки. В роботі було б варто привести ще декілька клінічних прикладів, які б проілюстрували викладені факти. Проте, зауваження не знижують наукову цінність та практичну значимість роботи і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації.

Під час розгляду дисертаційної роботи виникли наступні запитання:

1). Який механізм впливу амлодипіну призводить до необхідності збільшення дози засобів заліза і ТАРЕ?

2). Чому ТАРЕ у дозі ≥ 125 мкг/міс підвищує активність симпатичної ланки регуляції ВНС та асоціюється з високим 3-річним ризиком серцево-судинних подій?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Вважаю, що за об'ємом проведених досліджень, глибиною аналізу отриманих даних, їх новизною та практичним значенням дисертаційна робота В.В.Новаківського «Прогнозування ефективності та оптимізація лікування

анемії еритропоез стимулюючими засобами тривалої дії у хворих, які лікуються методом гемодіалізу» є завершеною науковою працею, яка містить обґрунтовані положення щодо оптимізації лікування анемії у хворих з високим ризиком резистентності до ЕСЗТД. За актуальністю, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням, достовірністю отриманих результатів, рівнем впровадження робота відповідає вимогам затверджених постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. №567 (із змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015, № 567 від 27.07.2016), що пред'являються до дисертацій на одержання наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.37 – нефрологія, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Завідувач відділом профілактики
та лікування хвороб нирок при
коморбідних станах Державної установи
«Національний інститут терапії імені
Л.Т.Малої Національної академії
медичних наук України» док. мед. наук,
професор

Топчій І.І.