

ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины лекарственных средств факультета последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. академика И.П.Павлова Минздрава России) Колбина Алексея Сергеевича на диссертацию Власовой Анны Викторовны «Стратегии контроля рациональной антимикробной терапии в стационаре у детей», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) и 3.1.21. Педиатрия

Актуальность темы диссертации

Рост устойчивости микроорганизмов к антибиотикам диктует необходимость комплексного подхода к управлению использованием антибиотиков в стационарах, в том числе в детских. По некоторым оценкам, от 20 до 50% назначений антибиотиков детям потенциально нерациональны. Нередко дети получают антибиотики при вирусных инфекциях или длительность курсов антибиотикотерапии оказывается дольше, чем необходимо. В связи с этим, изучение вопросов безопасности использования антибиотиков у детей является обязательным условием понимания и оценки рисков, ассоциированных с антимикробными препаратами у детей – залогом эффективного и своевременного изменения подходов в сторону реализации риск-ориентированной модели детского здравоохранения с целью проактивного реагирования и предотвращения тяжелых лекарственно-индуцированных заболеваний.

Контроль за антимикробной терапией также соответствует запросу практического детского здравоохранения на снижение потребления антибиотиков. Это одна из основных целей глобального плана мероприятий Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по борьбе с устойчивостью

к противомикробным препаратам. Поэтому изучение фармакоэпидемиологических особенностей потребления антибиотиков в детских больницах субъектов РФ в реальной клинической практике требует новых стратегических подходов и оценок с помощью современных клинико-фармакологических инструментов для решения проблемы нерационального их использования у детей.

Таким образом, изучение антимикробной терапии с позиций структуры потребления и безопасности применения антибиотиков у детей, в том числе в критических состояниях, для контроля рационального их использования является актуальной задачей, преследующей совершенствование качества оказания медицинской помощи в стационарных условиях при назначении антимикробной терапии у детей.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертации четко поставлена цель и сформулированы задачи исследования, направленные на научное обоснование комплекса мер по совершенствованию контроля антимикробной терапии с позиций рационального использования и безопасного применения антибиотиков у детей, в том числе в критических состояниях.

Методологической базой исследования послужили труды отечественных и зарубежных авторов, нормативные правовые акты Российской Федерации, клинические рекомендации с использованием комплекса методов: сравнительного компаративного анализа, аналитический метод, педиатрические методы (клинико-anamnestический, лабораторный), метод экспертных оценок чек-листов клинической практики и оценочных карт методов оценки безопасности использования антибиотиков СС и ГТ, фармакоэпидемиологический, фармакогенетический и статистический метод, в пилотном проекте детской больницы применен метод организационного эксперимента.

Клинические базы диссертационного исследования - управление по реализации функций Национальных медицинских исследовательских центров по педиатрии ФГАУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России и ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы». Результаты исследования обработаны с помощью современных программ статистического анализа, проанализирован большой объем статистических материалов и проведено достаточное число наблюдений, что позволяет считать полученные данные достоверными.

Достаточный объем единиц наблюдения и всесторонний анализ с использованием современных статистических программ, позволил сделать аргументированные и обоснованные выводы, составить практические рекомендации диссертационной работы. Автором корректно обоснованы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Представленные таблицы и рисунки логично дополняют текст диссертационного исследования.

Основные положения, материалы и результаты диссертации были представлены и обсуждены на конференциях, в том числе всероссийских с международным участием: на Российском конгрессе «Безопасность фармакотерапии 360°: NOLI NOCERE!» (16-19 мая 2023 г., г. Москва, 21-24 мая 2024 г., г. Москва), XXV и XXIV Конгрессе Педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (03-05 марта 2023г., г. Москва, 01-03 марта 2024 г., г. Москва), VII и VI Ежегодном Всероссийском конгрессе, посвященном актуальным вопросам клинической фармакологии и педиатрии «Лекарство и Дети» (20 апреля 2023г., г. Москва, 18 апреля 2024г.), X и VIII Ежегодном Всероссийском конгрессе посвященный актуальным вопросам клинической фармакологии «Вотчаловские чтения» (30 мая 2024г., г. Москва, 26 мая 2022г., г. Москва), XIX и XVIII Международном конгрессе «Рациональная фармакотерапия «Золотая осень» (12-14 октября 2024г., г. Санкт-Петербург, 12-14 октября 2023г., г. Санкт-Петербург), VI Научно-методическом форуме организаторов

здравоохранения 2024 «Мегаполис будущего: Здоровье, профилактика и активное долголетие» (3 декабря 2024г., г. Москва), III Ежегодной конференции Департамента здравоохранения Москвы «Лекарство и технологии здравоохранения» (28 ноября 2024г., г. Москва), XIX съезде Педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (03-07 марта 2022 г., г. Москва), XIX научно-практической конференции «Внутрибольничные инфекции в медицинских учреждениях различного профиля: риски, профилактика, лечение осложнений» (6 апреля 2022 г., г. Москва), XXIV Международном конгрессе МАКМАХ (24-26 мая 2022 г., г. Москва), X Международном Образовательном Консенсусе по респираторной медицине в педиатрии (14-18 июня 2021г., г. Владимир).

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных автором результатов обосновывается использованием достаточного объема первичных данных (чек-листы оценки клинической практики использования антибиотиков в детских больницах ряда субъектов РФ, перечень лекарственных препаратов в единицах единого справочника-каталога лекарственных препаратов (ЕСКЛП) по лекарственной форме и дозировке в форме электронных оценочных листов, отражающих потребление антибиотиков в виде сводной таблицы по каждой детской больнице субъектов РФ с формированием единой общей базы, карта наблюдательного протокола исследования для выявления глобальных триггеров, извещения о нежелательных реакциях и отсутствии терапевтического эффекта для метода спонтанных сообщений, медицинские карты стационарного больного, протоколы лабораторных и инструментальных исследований), использованием обоснованных и адекватных поставленным задачам методов исследования, подтверждается применением современных корректных методов обработки и анализа материала с использованием современного статистического инструментария.

Научная новизна исследования, теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Автором получены результаты оценки клинической практики использования антибиотиков в детской больнице с применением всех известных современных клинико-фармакологических инструментов.

Методы изучения нежелательных реакций на лекарственные препараты включали как традиционные, так и обновленных подходы. Метод спонтанных сообщений и метод глобальных триггеров (ГТ) (англ. – «Global trigger tool»), разработанный в Institute for Healthcare Improvement (IHI, USA, адаптированный для педиатрии – алгоритм GAPPS. Адаптированные критерии Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions (POPI-критериев, с изменениями и дополнениями в версии 2019 г.). Метод, аналогичный критериям Бирса у взрослых. Традиционные инструменты оценки причинно-следственной связи между лекарственными препаратами и нежелательными реакциями (НР) по шкалам Наранжо (Naranjo scale) и критериям Бредфорда-Хилла (Bradford-Hill criteria), с использованием математических моделей MONARCSI, а также оценки связи применения лекарственных препаратов с лекарственно-индуцированным поражением печени (ЛИПП) по модель-схеме Benichou в формате современной шкалы SIOMS/RUCAM были использованы у детей в критических состояниях. Для антибиотиков по листам лекарственных назначений методами математического моделирования проведена оценка потенциальной связи НР и их ассоциации с антибиотиками у детей в критических состояниях.

Научная новизна исследования заключается в получении автором новых данных о распространенности и точности регистрации нежелательных реакций, ассоциированных с антибиотиками у детей на основе метода глобальных триггеров. Расширены представления о причинно-следственных связях между развитием лекарственно-индуцированного заболевания печени, ассоциированного с меропенемом и тигециклином и снижением выживаемости детей в критических состояниях. Представлена

характеристика динамики клинических и биохимических показателей при идиосинкразическом холестатическом гепатите, ассоциированном с применением меропенема и тигециклина у детей в критических состояниях.

Автор впервые научно обосновал алгоритм персонализированного подхода для минимизации риска развития лекарственно-индуцированного заболевания печени на антибиотики на основе фармакогенетического тестирования для улучшения выживания у детей в критических состояниях.

Научная новизна исследования заключается в получении автором уникальных данных методами фармакоэпидемиологического исследования о потребности в антибиотиках 9 детских стационаров субъектов РФ, включая оценку перечня антибиотиков по методу WHOAWaRe в модификации, предложенной в 2020г. Bhardwaj для методу WHOAWaRe на основе ATC /DDD-анализа.

Автором в результате комплексного исследования проведена оценка клинической практики использования антибиотиков по чек-листу при аудите детских больниц ряда субъектов РФ, выявлены закономерности и региональные особенности структуры потребления антибиотиков методом WHOAWaRe, отражающие проблему нерационального применения антибиотиков у детей.

Автором расширены представления о стратегиях контроля рационального использования антибиотиков путем обоснованного ограничения их использования.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

Основные положения диссертации отражены в 14 печатных работах, в т.ч. 10 статей в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации (из них категории К1 и К2 – 9), включая 8 публикаций в изданиях, индексируемых в международной базе данных SCOPUS.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно установлена актуальность исследования, сформулированы его тема, цель и задачи, разработан дизайн и его методологическая основа, определен перечень необходимых методов исследования. Автором самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, лично выполнен сбор исходных данных, систематизированы и обобщены полученные результаты, проведена их статистическая обработка, разработаны организационные технологии, сформулированы выводы и предложения для внедрения в практику. Анализ, интерпретация, изложение результатов, формулировка выводов выполнены автором самостоятельно.

Оценка содержания диссертации

Диссертация имеет общепринятую структуру, написана корректно, хорошо иллюстрирована. Диссертационная работа изложена на 257 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, методов и характеристики этапов исследования, результатов исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка терминов, списка литературы, включающего 247 наименования (26 русскоязычных, 221 англоязычных) и приложений. Текст проиллюстрирован 23 таблицами и 57 рисунками.

Актуальность проводимого исследования доступно показана во введении, на ее основании четко сформулирована цель. Задачи исследования соответствуют цели и направлены на ее реализацию.

Обзор литературы в полной мере освещает изучаемую проблему, хорошо структурирован, изложение текста последовательное, логичное.

В обзоре проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме, отражающий все современные аспекты проблемы оценки структуры потребления антибиотиков и подходов к безопасной клинической практике из использования в детской больнице.

Во второй главе автор описывается дизайн исследования, дает исчерпывающую характеристику этапов исследования, применявшихся методов математико-статистической обработки данных.

Главы результатов исследования и их обсуждения содержат подробную информацию об результатах проводимого исследования, хорошо иллюстрированы таблицами и рисунками, что улучшает восприятие текста и результатов.

Выводы, сделанные по результатам диссертационной работы, отражают решение поставленных цели и задач. Практические рекомендации обоснованы, закономерно вытекают из представленного материала и позволяют применять их в деятельности медицинских организаций, оказывающих специализированную помощь детям по стратегии применения антибиотиков.

Автореферат содержит все структурные элементы диссертации в соответствии с требованиями руководящих документов, отвечает содержанию, идеям и выводам, сформулированным в диссертации.

Принципиальных замечаний по выполненной работе нет.

Заключение

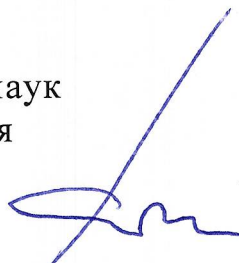
Диссертационная работа Власовой Анны Викторовны на тему: «Стратегии контроля рациональной антимикробной терапии в стационаре у детей» является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной проблемы контроля рационального использования антимикробных препаратов в педиатрической практике, а внедрение предложенных автором стратегий имеет существенное значение для системы здравоохранения, вносит значительный вклад в развитие клинической фармакологии и педиатрии.

По своей актуальности, научной новизне, достоверности полученных результатов, обоснованности выводов, теоретической и практической значимости диссертационная работа Власовой Анны Викторовны

соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.3.6. - Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) и 3.1.21. – Педиатрия (медицинские науки).

Оппонент

Заведующий кафедрой клинической фармакологии
и доказательной медицины лекарственных
средств факультета последипломного образования
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет им. академика
И.П.Павлова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, доктор медицинских наук
(3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)), профессор



А. С. Колбин

дата 19.03.2025

Подпись доктора медицинских наук, профессора Колбина Алексея Сергеевича заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет им. академика
И.П.Павлова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор



В. Ф. Беженарь

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации. 197022, г. Санкт-Петербург, ул.
Л.Толстого 6-8 Тел. (812) 338-71-04; E-mail: usovet@spb-gmu.ru, Сайт:
<https://www.1spbgmu.ru>