

ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ, главного специалиста методического отдела Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации Таточенко Владимира Кирилловича 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 не вызывает сомнений ввиду широкого распространения бесконтрольного нерационального применения АМП, не соответствующее клиническим рекомендациям – в т.ч. при выборе препаратов для лечения в стационаре. Остро стоит вопрос о внедрении мониторинга АМП в стационаре, а также об учете и профилактике нежелательных явления связанных с АМП. В преодолении этих недочетов педиатрическая практика отстает от практики взрослых, в т.ч. в связи со сложностью проведения фармакоэпидемиологических исследований. Проведение такого исследования впервые в России крайне актуально, как и выработка эффективной стратегии контроля использования АМП в педиатрических стационарах.

Новизна и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Впервые в России получены новые сведения о структуре потребления АМП методом WHOAWaRe на основе ATC/DDD-анализа, а также о практике их использования по чек-листу при аудите детских больниц.

Впервые адаптирован список антибиотиков AWaRe и оптимизированы критерии оценки структуры потребления АМП в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по педиатрии.

Впервые внедрена стратегия контроля рационального использования АМП, способствовавшая ограничению их использования.

Впервые разработан алгоритм персонализированного подхода для минимизации риска развития лекарственно-индуцированного заболевания печени.

Достоверность полученных автором результатов обосновывается достаточным объемом первичных данных и современными статистическими методами их обработки.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Результаты диссертационной работы, выводы и практические рекомендации имеют как значимые теоретические положения, так непосредственный выход в клиническую практику.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Власовой Анны Викторовны полностью соответствует паспортам научным специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) и 3.1.21. Педиатрия.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

По теме диссертации опубликовано 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.

Оценка содержания диссертации

Работа Власовой А.В. написана в классическом стиле на 257 страницах, иллюстрирована 23 таблицами и 57 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, методов и характеристики этапов исследования, результатов исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, библиографического списка использованной литературы, состоящего из 247 источников и приложений.

Во введении диссертации четко отражена актуальность темы, сформированы цель и пять задач.

Обзор литературы написан четко, в нем представлены все аспекты направлений для собственных исследований. Автор подробно излагает историю создания систем оценки рациональности применения антибиотиков - системы WHOAWaRe, метода «точечной оценки распространенности использования АМП», которая с 2015 года проводится ВОЗ. Автор указывает на ограничение эталонного метода DDD-анализа - невозможность с его помощью оценить истинное потребление АМП в детской многопрофильной больнице. Знакомство с этими наработками важно для России, стремящейся к оцифровыванию показателей использования антибиотиков.

Посвящая основное описание фармакоэпидемиологическим исследованиям АМП, автору следовало бы привести пусть немногие Российские публикации «точечного» изучения использования АМП, расходящихся с Клиническими рекомендациями чуть ли не в 100% при лечении АМП детей с вирусными ОРЗ и ОКИ.

В обзоре подробно представлены данные о нежелательных явлениях при применении АМП, лекарственно-индуцированных заболеваниях печени. Полно написан раздел о возможностях фармакогенетического тестирования у детей. Автор осветила современное состояние проблемы безопасности применения АМП у детей, обосновав тем самым проведение соответствующей части исследований.

Глава 2 содержит как характеристику участников исследования, так и подробности применяемых методик. Данные логично иллюстрированы таблицами и рисунками, что улучшает восприятие текста.

Собственный материал автора изложен в 4 главах. Автором проведена оценка данных реальной клинической практики применения АМП у детей в стационарных условиях с помощью всего имеющегося набора доступных отечественной и зарубежной науке клинико-фармакологических инструментов.

В разделе 3.1. приводятся результаты фармакоэпидемиологической оценки потребления и рациональности использования АМП в детских больницах 9 субъектов РФ. Получены уникальные данные о различиях в структуре потребления АМП, в т.ч. противоречащие существующим рекомендациям.

Именно фокус на анализе структуры АМП имеет большее значение, показав существенные колебания. Автор построила доступные для анализа диаграммы, используя адаптированную ею шкалу ВОЗ WHOAWaRe распределения АМП по 3 группам. Помимо этого, представлена структура потребления 15 препаратов, также с большими различиями по регионам. Данные автора показывают, что общероссийские Клинические рекомендации «разбиваются» о сложившиеся в регионах паттерны применения АМП.

Раздел 3.2. содержит сравнительный анализ рациональности клинической практики в детских стационарах. Результаты аудита лекарственной терапии в пилотных субъектах РФ в 2020-2021 гг. также выявили различия в практике, в том числе между соматическими и инфекционными больницами – далеко не в пользу последних.

Более подробный анализ данных в отношении АМП пилотных регионов приведен в Главе 4, что прежде всего потребовало адаптации схемы ВОЗ, проведенной автором. Оценка структуры потребления АМП в якорных детских больницах РФ с применением метода WHOAWaRe проведена на основе клинических рекомендаций 2019-2021 гг. Выявилось, например, предпочтение парентеральных форм АМП оральным (4:1 по сравнению с 1:1 в пилотном проекте). Есть регионы, где на первом месте среди АМП группы контроля стоят

антисинегнойные цефалоспорины, а в ряд регионов свыше 60% всех назначений - АМП Резерва, а в одном регионе половина госпитализированных детей получали аминогликозиды! Материалы этой главы полностью оправдывают вывод 3, который можно было бы сформулировать жестче, подчеркнув повсеместное нерациональное использование АМП.

Представленные в предыдущих главах материалы послужили основой создания Стратегий управления антимикробной терапией, помещенные в Главе 5 – самой многоплановой в диссертации. Здесь и перечень приказов медицинской организации, и Стратегия внедрения в протоколы стартовой эмпирической антимикробной терапии, и «синдромальная» этиологическая диагностика инфекций, пока лишь обещающая большие преимущества.

Стратегии контроля рациональной клинической практики применения АМП демонстрируют снижение потребления АМП и улучшение клинической практики их назначения.

Результаты внедрения системы управления антимикробной терапией показывают не только улучшение соотношений потребления АМП по методу AWaRe, но и количественные показатели по ЧДТ на 100 пациенто-дней.

Очень важные данные о нежелательных реакциях приведены в Главе 6 – это анализ НР в пилотном проекте в Морозовской больнице по первичной медицинской документации, а также выявление НР у детей с нозокомиальной инфекцией в критическом состоянии в ОРИТ методом глобальных триггеров; самый высокий относительный риск НР, был связан с применением тигециклина и меропенема. Автором доказана прогностическая значимость гомозиготного генотипа цитохрома *CYP3A*3/*3* как фармакогенетического биомаркера риска развития заболевания печени, ассоциированного с этими АМП. Эти исследования отражены в выводах 6 и 7.

Закключение работы суммирует основные результаты исследований. Выводы сформулированы четко, они обоснованы результатами исследований автора. Практические рекомендации написаны подробно, несколько в директивном стиле, что в данном контексте вполне оправдано.

Диссертация написана хорошим литературным языком, хорошо иллюстрирована таблицами и рисунками. Автореферат отражает содержание диссертационной работы и раскрывает ее основные положения.

Принципиальных критических замечаний к работе нет.

В плане научной дискуссии, хотелось бы задать автору **Вопросы:**

1. используемая Вами методика ВОЗ не позволяет количественно оценить потребление АМП, о чем Вы пишете сами. Полученные размахи «потребления» АМП нереалистичны – по-видимому, это результат несовершенства эталонного DDD-анализа, который у детей позволяет оценить лишь структуру потребления АМП по группам АТХ и по МНН? Надеюсь, Вы согласитесь с нами, поскольку данные о количественной оценке Вами совершенно обоснованно не были включены в Вывод 1.
2. Вами не освещен вопрос о рациональном соотношении амоксициллина и амоксициллина/клавуланата, которое, по данным многих исследований считается 20:1 – 15:1. На рисунке 17 лишь в 1 регионе амоксициллин использовался чуть чаще, чем его защищенный аналог, в 2 остальных соотношения (по диаграмме) было 1:2 и 1:4, да и в табл. – рис. 37, соотношение незащищенной и защищенной форм близко 1:1. Хотелось бы узнать мнение автора о целесообразности учета этого параметра?
3. Каковы, по Вашему мнению, перспективы использования результатов Вашего исследования, в т.ч. в амбулаторной педиатрической практике?

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 первостепенное значение для системы здравоохранения; работа вносит значительный вклад в развитие педиатрии и клинической фармакологии.

В 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

Доктор медицинских наук (3.1.21. Педиатрия)
профессор, заслуженный деятель науки РФ,
главный специалист методического отдела
ФГАУ «Национальный медицинский
исследовательский центр здоровья детей»
Минздрава России



Таточенко В.К.

Подпись доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки Российской Федерации Таточенко Владимира Кирилловича заверяю:

Ученый секретарь ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор РАН

« 21 » апреля 2025 года

Винярская И.В.

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России)
119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, дом 2, стр.1.
Тел. +7 (495) 967-14-20 Сайт <https://nczd.ru/>

