

ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) Ших Евгений Валерьевны 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

Проблема рационального использования антибиотиков у детей остается актуальной. Педиатры назначают антибиотики при ОРВИ чаще, чем это необходимо, что связано с недостаточными знаниями. Для снижения частоты неоправданных назначений антибиотиков детям необходимо внедрять стратегии, основанные на клинических рекомендациях, для поддержания принципов рациональной антибактериальной терапии.

В последние годы активно разрабатывается вопрос о внедрении принципов управления антибиотиками на основе контроля за динамикой их потребления методом AWaRe WHO, предложенным Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ), в отдельно взятой детской больнице или детском отделении. Адаптация предложенного ВОЗ фармакоэпидемиологического инструмента AWaRe к нуждам отечественной педиатрии является актуальным направлением развития клинической фармакологии. Важным аспектом является не только рациональность, но и вопросы безопасности применения антибиотиков. Сохраняется недостаток исследований по поиску новых фармакогенетических маркеров для выявления риска развития лекарственно-индуцированного заболевания печени, ассоциированного с антибиотиками у детей в критических состояниях.

Внедрение современных клинико-фармакологических инструментов в рамках стратегий контроля рациональной антимикробной терапии способно

улучшить клиническую практику и безопасность использования антибиотиков в стационаре у детей.

Таким образом, учитывая вышеизложенное, актуальность диссертационной работы Власовой А.В. для клинической фармакологии и педиатрии не вызывает сомнений.

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

Научные положения, выносимые автором на защиту, убедительно доказаны в проведенной научной работе, что отражено в корректных и логичных выводах, а также практических рекомендациях, которые направлены на достижение поставленной цели исследования – создание стратегий разноаспектного анализа для рациональной и безопасной клинической практики применения антимикробных препаратов у детей.

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!» (2023г., 2024г., г. Москва), XXV и XXIV Конгрессе Педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (2023г., 2024г., г. Москва), VII и VI Ежегодном Всероссийском конгрессе, посвященном актуальным вопросам клинической фармакологии и педиатрии «Лекарство и Дети» (2023г., 2024г., г. Москва), X и VIII Ежегодном Всероссийском конгрессе посвященный актуальным вопросам клинической фармакологии «Вотчаловские чтения» (2024г., 2022г., г. Москва), XIX и XVIII Международном конгрессе «Рациональная фармакотерапия «Золотая осень» (2023г., 2024г., г. Санкт-Петербург), VI Научно-методическом форуме организаторов здравоохранения 2024 «Мегаполис будущего: Здоровье, профилактика и активное долголетие» (2024г., г. Москва), III Ежегодной конференции Департамента здравоохранения Москвы «Лекарство и технологии здравоохранения» (2024г., г. Москва), XIX съезде Педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»

(2022г., г. Москва), XIX научно-практической конференции «Внутрибольничные инфекции в медицинских учреждениях различного профиля: риски, профилактика, лечение осложнений» (2022г., г. Москва), XXIV Международном конгрессе МАКМАХ (2022г., г. Москва), X Международном Образовательном Консенсусе по респираторной медицине в педиатрии (2021г., г. Владимир).

Полученные автором результаты, положения и выводы используются в деятельности многопрофильной детской больницы ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» в следующих отделениях: педиатрического сочетанной патологии (№19), педиатрического (№23), а также отделений анестезиологии и реанимации для соматических (№29) и хирургических пациентов (№18) по вопросам оценки клинической практики использования антибиотиков за счет внедрения стратегии обоснованного ограничения использования антибиотиков у детей, с использованием принципа безопасного использования антибиотиков, основанного на клинических рекомендациях и локальных протоколах на основе локального микробиологического мониторинга детского стационара.

Основные результаты, положения и выводы диссертации используются для повышения квалификации врачей разных специальностей, в том числе педиатров и клинических фармакологов в программах обучения дополнительного профессионального образования и профессиональной переподготовки на темы «Рациональная антимикробная терапия и профилактика. Основы медицинской микробиологии. Авторский курс профессора В.В. Архипова» (72 часа), «Антитромботическая профилактика и терапия. Авторский цикл профессора С.Р. Гиляревского» (72 часа), «Терапия. Алгоритмы диагностики и фармакотерапии пациентов терапевтического профиля на основе клинических рекомендаций академика Д.А. Сычева» (144 часа), «Особенности применения лекарственных препаратов у детей: баланс эффективности и безопасности» авторский курс Власовой А.В. при поддержке академика Д.А. Сычева (18 часов). Новые научные данные, касающиеся

рационального использования антимикробных лекарственных препаратов у детей, используются в рамках краткосрочных программ для углубления знаний в области текущей специальности для соответствия профессиональным стандартам и законодательству по специальностям клиническая фармакология, анестезиология-реанимация(дети) и педиатрия.

Основные положения и выводы диссертации внедрены в работу организационно-методического отдела по клинической фармакологии Департамента здравоохранения г. Москвы и используются в рамках непрерывного медицинского образования на базе ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ» в аккредитационных программах «Лекарственная безопасность в медицинских организациях государственной системы здравоохранения» с баллами НМО. Полученные Власовой А.В. результаты, положения и выводы лежат в основе семинаров и лекций на темы: «Основы фармако-эпидемиологического анализа с применением инструментов, одобренных ВОЗ: AWaRe WHO на основе DDD-анализа для оценки рациональности потребления антибиотиков в детском стационаре», «Проблема полипрагмазии у детей. Порядок организации работы по экспертной оценке соблюдения клинических рекомендаций с внедрением ROPi критериев оценки на амбулаторном этапе оказания».

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных автором результатов обосновывается достаточным объемом первичных данных - чек-листов оценки клинической практики использования антибиотиков в детских больницах ряда субъектов РФ, перечня лекарственных препаратов в единицах единого справочника-каталога лекарственных препаратов в электронной форме, извещений о нежелательных реакциях и отсутствии терапевтического эффекта для метода спонтанных сообщений, карт наблюдательного протокола исследования для выявления глобальных триггеров, протоколов лабораторных и инструментальных исследований, использованием обоснованных и

адекватных поставленным задачам методов исследования, так же подтверждается применением современных корректных методов обработки и анализа материала с использованием современного статистического инструментария.

Научная новизна положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций исследования не вызывает сомнений и представляет безусловный научный интерес.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Предложенные автором диссертации решения проблемы нерационального назначения антибактериальной терапии у детей аргументированы, а разработанные стратегии имеют преимущества по сравнению с используемыми в настоящее время в клинической практике. Так, автором получены новые сведения о структуре потребления антибиотиков и представления о клинической практике использования антибиотиков при аудите детских больниц ряда субъектов РФ по чек-листу, отражающие проблему нерационального применения антибиотиков. Также автором оптимизированы критерии оценки структуры потребления антибиотиков с позиции соответствия отечественным клиническим рекомендациям по педиатрии и расширены представления о стратегиях контроля рационального их использования.

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

Автором в пилотном проекте детской многопрофильной больницы внедрена оценка сопутствующей терапии с использованием RORI-критериев (по аналогии с критериями Бирса у взрослых) и алгоритм персонализированного подхода для минимизации риска развития лекарственно-индуцированного заболевания печени при применении

антибиотиков на основе фармакогенетического тестирования для улучшения выживания у детей в критических состояниях.

Также автор сформулировал конкретные и обоснованные практические рекомендации в форме стратегии контроля рациональности антимикробной терапии в стационарных условиях у детей в пилотном проекте и показал возможность ее использования для универсальной оценки рациональности потребления и клинической практики использования антибиотиков в детских больницах ряда субъектов РФ в рамках реализации функций НМИЦ по педиатрии.

Опираясь на полученные данные, автором апробирована, адаптирована и внедрена в пилотном проекте стратегия управления антибиотиками в детской больнице, как медицинская технология, повышающая рациональность применения антибиотиков у детей. Внедрены контроль и обоснованное ограничение использования антибиотиков, достигнуто снижение частоты назначения антибиотиков за счет улучшения диагностики и персонализации протоколов стартовой эмпирической антимикробной терапии на основе данных локального микробиологического мониторинга с учетом индекса лекарственной устойчивости.

Проведенное Власовой А.В. на высоком методологическом уровне исследование определяет полученные результаты в качестве значимых для педиатрической науки и практики, решая проблему, связанную с нерациональным применением антибиотиков в детской больнице.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Власовой Анны Викторовны представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук, полностью соответствует паспортам научных специальностей 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, изложена на 257 страницах, иллюстрирована 23 таблицами и 57 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, используемых для выполнения диссертационной работы, 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. В общем заключении отражены наиболее важные теоретические и практические результаты диссертации. Материал в работе изложен лаконично, логично и последовательно.

Во введении диссертации четко отражена актуальность темы проведенного исследования, на основании которой сформированы цель и пять задач. Задачи исследования соответствуют цели и направлены на ее реализацию.

Обзор литературы представляет собой анализ проведенных исследований по теме диссертации. Автор осветил действующее современное состояние проблемы эффективности и безопасности применения антибиотиков у детей. В полной мере автор раскрывает состояние вопроса контроля клинической практики использования и потребления антибиотиков в детской больнице с помощью современных клинико-фармакологических инструментов.

Вторая глава подробно и четко описывает материалы и методы научной работы, критерии включения/исключения, понятно проиллюстрирован дизайн исследования. Клиническая часть работы ретроспективно-проспективная с проведена с включением 361 пациента и проводилась на базе ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» – клинической базе кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (зав. кафедрой – академик РАН, профессор, д.м.н. Сычев Д.А.). Фармакоэпидемиологическая часть на базе управления по реализации функций Национальных медицинских исследовательских центров по педиатрии ФГАУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России (начальник управления – профессор РАН, д.м.н. Куличенко Т.В.) – всего проведен анализ структуры потребления антибиотиков и клинической практики их использования в 9 многопрофильных детских больницах субъектов РФ по базам данных (компьютерным): о потребности в антибиотиках детских больниц 9 субъектов России по ЕСКЛП для каждой лекарственной формы и дозировки (1-я база данных) и о клинической практике рационального использования антибиотиков по чек-листам на основе 2000 медицинских карт стационарного больного детских больниц субъектов России (2-я база данных).

Все методы и дизайн исследования являются современными и отвечают поставленной цели и задачам исследования. Количество участников исследования достаточно для статистической обработки материала.

В главе, посвященной собственным результатам исследования, подробно показана исчерпывающая характеристика участников исследования, описана полученная информация, логично иллюстрирована таблицами и рисунками, что улучшает восприятие текста и значений результатов.

Автором проведена оценка данных реальной клинической практики применения антибиотиков у детей в стационарных условиях с помощью всего имеющегося набора доступных отечественной и зарубежной науке клинико-фармакологических инструментов и предложены новые стратегии контроля

их использования с позиции рациональности и безопасности у детей. В фармакоэпидемиологическом ретроспективном исследовании определена характеристика структуры потребления антимикробных препаратов в многопрофильных детских больницах ряда субъектов РФ.

Автор в своем диссертационном исследовании также приводит результаты разработки и внедрения в пилотном проекте детской многопрофильной больницы стратегий контроля рациональной клинической практики применения антибиотиков и демонстрирует снижение потребления антибиотиков и улучшение клинической практики назначения антибиотиков после внедрения предложенных им стратегий.

Автором доказана прогностическая значимость гомозиготного генотипа цитохрома *CYP3A*3/*3* как фармакогенетического биомаркера, позволяющего выявить потенциальную группу риска для развития лекарственно-индуцированного заболевания печени (ЛИЗ), ассоциированного с применением меропенема и тигециклина у детей в критических состояниях. На основе полученных результатов создан алгоритм персонализированного подхода, направленный на снижение риска развития лекарственно-индуцированного заболевания печени, ассоциированного с применением меропенема и тигециклина.

Заключение логично отражает основные результаты проведенных исследований и соответствует поставленным задачам, а также обозначает перспективные направления дальнейших исследований.

Диссертация обладает внутренним единством, что отражается в соответствии цели и задач теме исследования, а также логичном, осмысленном и последовательном изложении результатов работы. Выводы сформулированы четко, логично вытекают из основных научных положений, защищаемых автором, соответствуют цели и задачам исследования. Практические рекомендации адресны и конкретны и включают направления внедрения на уровне органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере здравоохранения, на уровне руководителей, заместителей

руководителей медицинских организаций, оказывающих специализированную медицинскую помощь детям в стационарных условиях и на уровне врачей - педиатров, и врачей-клинических фармакологов, оказывающих специализированную медицинскую помощь детям в стационарных условиях.

Диссертация написана хорошим литературным языком, содержит достаточное количество таблиц и рисунков. Главы хорошо иллюстрированы таблицами и рисунками, что улучшает восприятие информации. Отмечается завершенность исследования, достижение цели и решение задач в полном объеме на достаточно высоком научно-методическом уровне. Обращает на себя внимание комплексный подход к проведению исследования.

Автореферат отражает содержание диссертационной работы и раскрывает ее основные положения.

Принципиальных критических замечаний к работе нет.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат составлен по общепринятой форме, полностью отражает основные положения работы, соответствует содержанию, идеям и выводам, сформулированным в диссертации.

Заключение

Таким образом, 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.

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 (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)),
заведующий кафедрой клинической фармакологии
и пропедевтики внутренних болезней
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный
медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)



Ших Е. В.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Ших Евгении Валерьевны
заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО Первый Московский государственный
медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства
здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),
д.м.н., профессор



Воскресенская О. Н.

« 14 » мая 2025 года

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Контактный телефон: 8(499)248-53-83, Call-центр Университета: 8 (495) 609-14-00; E-mail rectorat@staff.sechenov.ru, сайт <https://www.sechenov.ru/>