

И.Э.Есауленко



Детальной научной разработки требует обеспечение контроля нежелательных лекарственных реакций, ассоциированных с применением антибиотиков у детей. Данный аспект фармакотерапии является фактором риска атрибутивной летальности в детской больнице, поскольку занимает одну из лидирующих позиций в обеспечении безопасной фармакотерапии.

Для совершенствования использования противомикробных препаратов важное значение имеет создание системы организации контроля использования антибиотиков с учетом показателей потребления препаратов у детей и состояния антибиотикорезистентности.

Внедрение в клиническую практику клинико-фармакологических инструментов для оценки технологии рационального применения антибиотиков и их адаптация на основе отечественных клинических рекомендаций направлены на разработку эффективной стратегии контроля за потреблением антибиотиков у детей в России.

Для клинической практики необходима разработка комплексного подхода для рационального использования противомикробных препаратов, что имеет актуальное значение как для клинической фармакологии, так и педиатрии.

Таким образом, диссертационная работа, направленная на решение проблемы эффективной и безопасной противомикробной терапии у детей и подростков, имеет существенное научно-практическое значение с реализацией в детском здравоохранении.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В результате исследования проведена оценка клинической практики использования антибиотиков по чек-листу при аудите детских больниц 9 субъектов РФ, при этом выявлены закономерности и региональные особенности структуры потребления антибиотиков методом WHOAWaRe, отражающие проблему нерационального применения антибиотиков у детей.

Расширены представления о стратегии контроля рационального использования антибиотиков путем обоснованного ограничения использования противомикробных препаратов.

В исследовании, на основе метода глобальных триггеров, установлены новые данные о распространенности нежелательных лекарственных реакций, ассоциированных с приемом антибиотиков у детей.

В диссертационной работе представлена характеристика динамики клинических и биохимических показателей при идиосинкразическом холестатическом гепатите, ассоциированном с применением меропенема и тигециклина.

Автором расширены представления о причинно-следственных связях между развитием лекарственно-индуцированного заболевания печени, ассоциированного с меропенемом и тигециклином, и снижением выживаемости детей в критических состояниях.

Впервые научно обоснован алгоритм персонализированного подхода минимизации риска развития лекарственно-индуцированного заболевания печени, вызванного противомикробными препаратами на основе фармакогенетического тестирования, что дает возможность улучшения выживания детей в критических состояниях.

Представленные результаты получены на основе репрезентативного количества исследований, с использованием современных методов диагностики и статистической обработки данных.

Значимость полученных результатов для развития отрасли

На основании фармакоэпидемиологического исследования дана характеристика структуры потребления антимикробных препаратов в детских больницах субъектов РФ методом WHOAWaRe и показаны возможности адаптации использованного метода для отечественного здравоохранения.

Автором разработана и внедрена стратегия оценки потребления антибиотиков для клинической практики с привлечением системы мониторинга контроля рациональности использования антибиотиков.

Исследование проведено в форме пилотного проекта в детской многопрофильной больнице, включая систематизацию планирования закупок антибиотиков, формирование приверженности к клиническим рекомендациям на основе

ограничения использования антибиотиков при внебольничных инфекциях у детей, внедрения методов ПЦР-диагностики. В исследовании показана возможности оптимизации противомикробной терапии при нозокомиальных инфекциях за счет внедрения протоколов стартовой эмпирической терапии, которые учитывают потенциальную этиологическую структуру и результаты микробиологического мониторинга.

Выявление клинических и биохимических особенностей поражения печени автору позволили показать прогностическую значимость гомозиготного генотипа цитохрома *CYP3A*3/*3* в качестве биомаркера, позволяющего определить потенциальную группу риска лекарственно-индуцированного заболевания печени, ассоциированного с применением меропенема и тигециклина у детей. Создание алгоритма персонализированного подхода к выбору антибиотиков позволило обеспечить индивидуальный подход к лечению детей в критических состояниях при совместном участии лечащего врача и врача-клинического фармаколога.

Разработанные автором стратегии аудита антимикробной терапии апробированы в детских стационарах Российской Федерации, как инструмент универсальной оценки рациональности клинической практики использования антибиотиков у детей.

Проведенный автором сравнительный анализ потребления и клинической практики использования антибиотиков позволил получить актуальные данные о назначении антимикробной терапии с выявлением причин неэффективности и разработкой рекомендаций по совершенствованию фармакотерапии.

Основные положения диссертации отражены в 14 печатных работах, в том числе 10 статей в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации (из них категории K1 и K2 – 9), а также 8 публикаций в изданиях, индексируемых в международной базе данных SCOPUS.

Материалы диссертации многократно доложены на конгрессах и Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием.

Личный вклад автора

Диссертант лично участвовал на всех этапах исследования, включая разработку методологии, сбор данных, обработку и интерпретацию результатов, подготовку основных публикаций по выполненной работе.

Автором лично выполнен основной объем исследования, в том числе анализ источников литературы и подготовка обзора литературы, постановка цели и задач, определение методов, сбор первичных данных, статистическая обработка полученных результатов.

В публикациях использованы результаты собственных исследований, доля личного участия в работах, опубликованных в соавторстве, составляет 90%.

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

Обоснованность и достоверность результатов настоящего исследования определяется четко выстроенным дизайном.

Диссертационная работа направлена на разработку научного обоснования стратегических подходов по совершенствованию организации противомикробной терапии в педиатрической практике. Методологической базой исследования послужили труды отечественных и зарубежных авторов, нормативные правовые акты Российской Федерации, клинические рекомендации.

Автором использован комплекс методов: сравнительный компаративный анализ, аналитический метод, клинико-anamnestический и лабораторный методы, экспертные оценки чек-листов клинической практики и оценочных карт, методы оценки безопасности использования антибиотиков, фармакоэпидемиологический, фармакогенетический и статистический методы. В пилотном проекте в детской многопрофильной больнице использован метод организационного эксперимента.

Объект исследования – противомикробная терапия в стационарных условиях у детей и подростков.

Предмет исследования – контроль фармакотерапии с позиций рационального использования и безопасного применения антибиотиков у детей, в том числе в критических состояниях.

Единицы наблюдения на этапах реализации настоящего исследования явились – чек-листы оценки клинической практики использования антибиотиков в детских больницах субъектов РФ, перечень лекарственных препаратов в единицах единого справочника-каталога лекарственных препаратов (ЕСКЛП) по лекарственной форме и дозировке, использование электронных оценочных листов, отражающих потребление антибиотиков по каждой детской больнице из 9 субъектов РФ с формированием единой общей базы, карта наблюдательного протокола исследования для выявления глобальных триггеров, извещения о нежелательных реакциях и отсутствии терапевтического эффекта, медицинские карты стационарного больного, протоколы лабораторных и инструментальных исследований.

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.

Методы изучения нежелательных реакций на лекарственные препараты включали как традиционные, так и обновленных подходы.

Метод спонтанных сообщений и метод глобальных триггеров (англ. – «Global triggertool»), разработанный в Institute for Healthcare Improvement (ИИ, 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 по шкалам Наранжо (Naranjo scale) и критериям Бредфорда-Хилла (Bradford-Hill criteria), с использованием математических моделей MONARCSI, а также оценка связи применения лекарственных препаратов с лекарственно-индуцированным поражением печени по модель-схеме Benichou в формате современной шкалы SIOMS/RUCAM у детей в критических состояниях.

Для антибиотиков по листам лекарственных назначений методами математического моделирования проведена оценка потенциальной связи нежелательных лекарственных реакций и их ассоциации с антибиотиками у детей в критических состояниях.

Методы фармакоэпидемиологического исследования базы данных по потребности в антибиотиках детских стационаров субъектов РФ включали оценку перечня антибиотиков внутри диаграмм AWaRe, предложенных в 2020 г. Bhardwaj по методу WHOAWaRe на основе ATC /DDD-анализа. Перечни WHOAWaRe в эталонной версии ВОЗ применены, согласно WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health (WHO 2018). Анкетирование выполнено по чек-листу для оценки клинической практики вопросника ВОЗ в адаптированной версии.

Практические рекомендации и научные положения обоснованы и аргументированы фактами, полученными в результате проделанной работы, отвечают на вопросы, поставленные в цели и задачах, и полностью отражают содержание работы. Диссертационная работа хорошо иллюстрирована.

Рекомендации по использованию результатов исследования

Полученные Власовой А.В. результаты, сформулированные положения, выводы и практические рекомендации, могут быть рекомендованы при оказании медицинской помощи детям в стационарных условиях и в учебном процессе медицинских вузов для практических занятий врачей-педиатров и клинических фармакологов.

Полученные результаты 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 по профилю «педиатрия», метода глобальных триггеров для выявления лекарственно-индуцированных состояний у детей и локальных протоколов использования стартовой эмпирической терапии, основанной на результатах ежегодного локального микробиологического мониторинга стационара, внедрены в работу педиатрических отделений ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» педиатрического сочетанной патологии (№19), педиатрического (№23), а также отделений анестезиологии и реанимации для соматических (№29) и хирургических пациентов (№18) (акт внедрения от 05.08.2024 г.).

Стратегии обоснованного ограничения использования антибиотиков, апробированные в пилотной детской больнице, используются в работе организационно-методического отдела по клинической фармакологии Департамента здравоохранения Москвы ГБУ «Научно-исследовательский институт менеджмента качества Департамента здравоохранения Москвы» в практической и образовательной деятельности (акт внедрения от 03.09.2024г.), в программе «Лекарственная безопасность в медицинских организациях государственной системы здравоохранения» в лекциях на тему: «Основы фармакоэпидемиологического анализа с применением инструментов, одобренных ВОЗ: DDD-анализ и WHOAWaRe анализ для оценки рациональности потребления антибиотиков в детском стационаре» и «Проблема полипрагмазии у детей». Для организации экспертной работы по соблюдению клинических рекомендаций у детей внедрены ROPi критерии оценки листов назначений.

Результаты исследования используются в образовательном процессе на кафедре клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (акт внедрения от 03.09.2024г.) в авторском курсе Власовой А.В. «Фармакотерапия у детей – баланс эффектив-

ности и безопасности» для врачей-педиатров, врачей-клинических фармакологов и организаторов здравоохранения, а также в составе авторских программ кафедры в виде тематических лекций.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом

Диссертационное исследование Власовой А.В., по специальностям 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) и 3.1.21. Педиатрия, выполнена на высоком методическом уровне, достаточном количестве материала, с хорошо разработанным дизайном, учитывающим требования, предъявляемые к научным исследованиям. Изложение материала отличается последовательность и структурированность, полученные результаты детально проанализированы и обсуждены с учетом имеющихся публикаций, связанных с темой диссертации.

Анализ диссертационного исследования Власовой А.В. позволяет сделать вывод о том, что выполненная работа является законченным трудом, в котором достигнута поставленная цель и решена проблема эффективной и безопасной противомикробной терапии у детей и подростков в условиях стационара. Репрезентативность научных наблюдений, использование информативных методов научного анализа, адекватных поставленным задачам, применение современного статистического анализа позволяют сделать заключение о том, что научные положения, выводы и рекомендации обоснованы и достоверны, отражают результаты проведенного исследования, соответствуют цели и задачам исследования.

Аннотация соответствует содержанию диссертации, отражая её основные положения, результаты, выводы и практические рекомендации. Принципиальных замечаний по диссертационному исследованию нет.

Вместе с тем, признавая актуальность и значимость проведенных автором научных исследований, в порядке научной дискуссии хотели бы уточнить:

1. Насколько согласуются предложенные Вами стратегии с клиническими рекомендациями по различным нозологическим формам, принятым в педиатрической практике?
2. Возможно ли осуществлять прогноз лекарственно-индуцированного поражения печени при назначении препаратов меропенем и тигециклин с учетом определения гомозиготного генотипа цитохрома *CYP3A*3/*3* ?

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 эффективного и безопасного использования противомикробных препаратов в клинической фармакологии и педиатрии, а внедрение предложенных автором стратегий вносит значительный вклад в развитие детского здравоохранения.

По актуальности темы, организационно-методическому уровню, научной новизне, практической значимости, объему проведенного исследования и достоверности полученных результатов, полноте изложения материалов диссертации в работе и научных публикациях, диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.9 в соответствии с пунктом 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации 24.09.2013г. №842 (в ред. №1382 от 16.10.2024г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) и 3.1.21. Педиатрия, а ее автор Власова Анна Викторовна заслуживает присуждения искомой степени.

Отзыв на диссертацию Власовой А. В. на тему: «Стратегии контроля рациональной антимикробной терапии в стационаре у детей», обсужден и утвержден на межкафедральном заседании кафедры клинической фармакологии и

кафедры госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 8 от 20.03.2025 г.).

Заведующий кафедрой клинической фармакологии

д.м.н. (3.3.6), профессор

Батищева Галина Александровна

Заведующий кафедрой госпитальной педиатрии

д.м.н. (3.1.21), профессор

Настаушева Татьяна Леонидовна

Проректор по научно-инновационной деятельности
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

Минздрава России

доктор медицинских наук,

заслуженный изобретатель РФ,

профессор



Будневский Андрей Валериевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.

Контактные телефоны: + 7(473) 259-89-90

Факс: +7 (473) 253-00-05

Адрес электронной почты: mail@vrngmu.ru