

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой общей и клинической фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Зырянова Сергея Кенсариновича на диссертационную работу Рязановой Анастасии Юрьевны «Клинико-фармакологический анализ и безопасность лекарственных препаратов для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

### Актуальность темы диссертации

Тема диссертационного исследования высоко актуальна, поскольку она посвящена комплексной оценке эффективности, безопасности и стоимости фармакотерапии новой коронавирусной инфекции в условиях реальной клинической практики – именно того сегмента доказательной медицины, который приобрел особую значимость в период пандемии, когда результаты рандомизированных клинических испытаний оказывались недостаточными или трудно воспроизводимыми в повседневной работе инфекционных стационаров. За три года борьбы с COVID-19 появились данные ряда рандомизированных клинических исследований применения новых лекарственных средств. Несмотря на то, что рандомизированные клинические исследования являются «золотым стандартом», их результаты невозможно воспроизвести в условиях реальной клинической практики

Учитывая существующий интерес к проблеме терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19 и возрастающую роль доказательств, собранных в реальной клинической практике, комплексная оценка

эффективности, безопасности и стоимости фармакотерапии COVID-19 в инфекционных отделениях Волгоградской области, в том числе в отношении ЛС, применяемых off-label или прошедших ускоренную процедуру регистрации после начала пандемии, представляет большой интерес и является значимой проблемой для отечественного здравоохранения.

В ходе работы над диссертационным исследованием получены данные и доказательства реальной клинической практики эффективности и безопасности новых противовирусных препаратов фавипиравира и ремдесивира, а также новых отечественных иммуносупрессоров олокизумаба и левилимаба, разработанных первоначально для лечения ревматоидного артрита.

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

В ходе проведенного исследования впервые была установлена региональная динамика структуры фармакотерапии COVID-19 и рассчитаны среднесуточные назначаемые дозы PDD препаратов, применяемых для лечения COVID-19, его осложнений и наиболее частых сопутствующих заболеваний. В результате проведенных обсервационных исследований были получены данные сопоставимой эффективности ремдесивира и фавипиравира у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 по данным реальной клинической практики и более высокий риск повышения активности АЛТ на фоне терапии ремдесивиром по сравнению с фавипиравиром. Автором разработаны и предложены алгоритмы снижения риска развития лекарственных поражений печени у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Впервые была установлена взаимосвязь между применением противовоспалительных генно-инженерных биологических препаратов и риском развития вторичных бактериальных инфекций у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, находящихся на

стационарном лечении на основании данных реальной клинической практики. Впервые определены преимущества олокизумаба, блокатора, свободно циркулирующего интерлейкина-6, перед блокаторами рецепторов к интерлейкину-6 левилимабом и тоцилизумабом, на фоне терапии которых риск развития вторичных бактериальных инфекций значимо выше, чем при применении олокизумаба.

### **Значимость полученных результатов для развития отрасли**

Результаты исследований внедрены в клиническую деятельность стационаров Волгоградской области и в образовательный процесс Волгоградского государственного медицинского университета.

Полученные автором среднесуточные назначаемые дозы лекарственных препаратов, применяемых для лечения COVID-19, могут быть использованы для аудита и оптимизации лекарственной терапии в стационаре, что позволит объективно оценивать соответствие назначаемой терапии клиническим рекомендациям и проводить сравнительный фармакоэкономический анализ для обоснованного выбора лекарственных средств.

Внедрение в клиническую практику обязательного проспективного мониторинга печеночных показателей у всех госпитализированных пациентов с COVID-19, получающих три и более потенциально гепатотоксичных препарата или хотя бы один препарат высокого риска развития лекарственных поражений печени из утвержденного перечня, позволит проводить контроль и снизить риск развития нежелательных реакций со стороны печени.

Выявленный благоприятный профиль эффективности и безопасности, олокизумаба перед левилимабом, тоцилизумабом, подтвержденный в условиях реальной клинической практики, позволяет рекомендовать включение его при формировании формулярных перечней и клинических рекомендаций для лечения COVID-19 и цитокинового шторма.

### **Личный вклад автора**

Автор принимал непосредственное участие в реализации данного исследования на всех этапах от постановки проблемы, её научного анализа, постановки цели и задач, разработки методологических подходов, обработке, анализе и обобщении полученных результатов. Все разделы диссертационной работы написаны лично автором.

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

Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным объемом клинических данных и методами статистической обработки данных, рекомендованными для проведения фармакоэпидемиологических исследований и исследований реальной клинической практики.

В ходе работы были проведены фармакоэпидемиологическое и клинико-экономическое исследования, включающие в себя PDD-анализ, ABC-анализ и анализ «минимизации затрат», на большом количестве клинических данных (около десяти тысяч пациентов). На втором этапе для оценки эффективности и безопасности проводимой фармакотерапии были проведены исследования «случай-контроль» с использованием метода подбора пар и когортные исследования, рекомендованные для сбора доказательств в условиях реальной клинической практики.

Положения, выносимые на защиту, четко сформулированы и полностью отражены в выводах диссертации; они логически вытекают из представленных в работе результатов и не вызывают сомнений в их достоверности. Основные результаты исследования прошли апробацию на IV Межрегиональной научно-практической конференции «Июльские росы» (Волгоград, 2023), XXX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2023), V Межрегиональной научно-практической конференции «Июльские росы» (Волгоград, 2024), Ежегодной IX Всероссийской научно-практической

конференции с международным участием «От клинических рекомендаций к клиническим алгоритмам» (Волгоград, 2024), III Российском конгрессе «Безопасность фармакотерапии 360°: Noli nocere!» (Москва, 2025), Межрегиональной научно-практической конференции «Рациональная фармакотерапия и клинические рекомендации: просто о сложном» (Волгоград, 2025), X Всероссийской с международным участием научно-практической конференции «От клинических рекомендаций – к клиническим алгоритмам» (Волгоград, 2025).

По теме диссертации опубликовано 19 научных работ, из них 11 в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

### **Рекомендации по использованию результатов исследования**

Результаты диссертационного исследования могут быть включены в программу подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальностям «Клиническая фармакология», «Терапия» и «Инфекционные болезни». Внедрение в практику расчёта стоимости 1 PDD может служить одним из критериев при принятии решений при проведении закупок лекарственных средств в стационаре, а внедрение оценки объёма потребления PDD позволит оценить соответствие проводимой фармакотерапии клиническим рекомендациям. Представленные автором результаты выполненного исследования могут быть рекомендованы для практического использования при лечении COVID-19. Материалы диссертации целесообразно опубликовать в виде отдельной монографии, а также использовать при подготовке клинических рекомендаций по диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19.

## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) п.16 (Изучение научных подходов к совершенствованию системы фармаконадзора. Мониторинг безопасности лекарственных средств, изучение нежелательных реакций лекарственных средств, разработка методов их профилактики и коррекции), п. 18 (Фармакоэпидемиологические (ретроспективные и проспективные) исследования, включая изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний) и п. 19 (Фармакоэкономические исследования (анализ стоимости болезни, анализ «минимизации затрат», анализ «затраты-эффективность», анализ «затраты-полезность», анализ «затраты-выгода», моделирование, ABC-, VEN- и частотный анализы в здравоохранении) и другие виды исследований).

## **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации**

Диссертация изложена грамотным научным стилем и имеет общепринятую структуру, хорошо иллюстрирована.

Материалы диссертационного исследования изложены на 231 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, трех глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, приложений, списка литературы, включающего 173 источника (отечественных - 70, зарубежных - 103). Работа проиллюстрирована 49 таблицами и 15 рисунками.

Введение диссертации содержит актуальность темы проведенного исследования, степень разработанности темы исследования, цель и задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость,

методологию и методы исследования, степень достоверности и апробация результатов, соответствие диссертации паспорту научной специальности, внедрение результатов исследования в практику.

Первая глава посвящена обзору литературы и отражает современные представления о проблеме фармакотерапии при COVID-19. Литературный обзор содержит более половины ссылок публикаций за последние 5 лет.

Вторая глава содержит описание материалов и методов исследования. Фармакоэпидемиологический анализ проведен по методологии межлекарственной статистики ВОЗ с использованием полученных PDD для препаратов, применяемых для лечения COVID-19, осложнений и сопутствующих состояний. Клинико-экономический анализ представлен классическим ABC-анализом и дополнен анализом минимизации затрат с расчётом стоимости 1PDD для препаратов, закупаемых в изучаемом стационаре, и стоимостью 1 суток терапии или курса терапии для препаратов, имеющих предельно-отпускные цены на сайте Государственного реестра лекарственных средств. Также проведены исследования «случай-контроль» и когортные исследования. В исследованиях «случай-контроль» в качестве случая выступали летальный исход, признаки вторичной бактериальной инфекции, нарушения функции печени на фоне проведения фармакотерапии. В когортных исследованиях оценивалось отношение шанса летального исхода и нежелательных реакций в зависимости от проводимой терапии у пациентов старше 60 лет, а также сравнивалась эффективность и безопасность терапии в когортах пациентов, получающих ремдесивир и фавипиравир, олокизумаб и левилимаб, олокизумаб и тоцилизумаб. Методология наблюдательных исследований адаптирована для минимизации систематических ошибок, что повышает достоверность выводов, несмотря на отсутствие рандомизации.

Третья глава содержит результаты фармакоэпидемиологического и клинико-экономического исследований. Представляет интерес анализ причин расхождения определенных средних доз DDD, рекомендованных ВОЗ, и полученных PDD. Представлен анализ структуры назначения и расходов на

препараты этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии у пациентов COVID 19. Выявлен значительный рост объёма потребления и расходов на иммуносупрессоры и антикоагулянты, высокая частота потребления антибактериальных препаратов в начале пандемии с дальнейшим снижением, а также высокая частота потребления омепразола и сердечно-сосудистых средств.

Четвертая глава содержит результаты оценки риска летального исхода у больных COVID 19 в зависимости от проводимой фармакотерапии. Представляет собой научный и практический интерес выявленная автором значимая ассоциация между назначением отечественного препарата Олокизумаба и снижением риска летального исхода у пациентов с тяжёлым и крайне-тяжёлым течением COVID 19.

Пятая глава содержит результаты оценки риска нежелательных реакций при проведении фармакотерапии пациентов COVID-19. В ходе проведения исследования автором была выявлена значимая ассоциация между одновременным приёмом нескольких потенциально гепатотоксичных препаратов, а также отдельных препаратов, таких как ремдесивир и олокизумаб, и развитием нарушений функции печени, а также между назначением противовоспалительных генно-инженерных биологических препаратов и развитием вторичных бактериальных инфекций у больных COVID-19 в условиях реальной клинической практики.

Шестая глава содержит результаты сравнительных когортных исследований эффективности и безопасности новых противовирусных препаратов фавипиравир и ремдесивир и иммуносупрессоров олокизумаб, левилимаб и тоцилизумаб. Автором выявлена сопоставимая эффективность фавипиравира и ремдесивира, олокизумаба и левилимаба, значимое повышение риска развития вторичных бактериальных инфекций при применении левилимаба и тоцилизумаба по сравнению с олокизумабом в условиях реальной клинической практики.

В обсуждении приводится обобщение результатов, полученных в ходе

исследования, их интерпретация с учетом литературных данных.

Полученные результаты и выводы в работе обоснованы, корректно и в достаточном объеме применены методы фармакоэпидемиологического, клинико-экономического исследования, исследований «случай-контроль» с использованием метода подбора пар и когортных исследований.

### **Основные замечания и вопросы по диссертационной работе**

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. В ходе рецензирования возникли следующий вопрос, требующий дополнительного пояснения и уточнения:

В своих статьях для генно-инженерных биологических препаратов вы рассчитываете показатель Стандартная доза на 100 пролеченных пациентов, а в диссертации приводите расчёт показателя средней назначаемой суточной дозы PDD на 100 койко-дней. С чем связана такая разница и какой показатель из этих двух на ваш взгляд является более информативным?

### **Заключение**

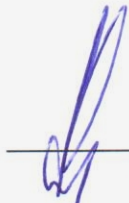
Диссертационная работа Рязановой Анастасии Юрьевны на тему «Клинико-фармакологический анализ и безопасность лекарственных препаратов для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы, важной для клинической фармакологии – оптимизации этиотропной и патогенетической терапии COVID-19 у пациентов стационарного звена здравоохранения.

Диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне, объёму представленных исследований, практической значимости полученных результатов, публикациям, полностью соответствует требованиям пункта 9

«Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология, а её автор Рязанова Анастасия Юрьевна заслуживает присуждения искомой учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

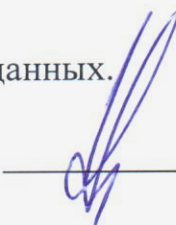
**Официальный оппонент:**

Доктор медицинских наук  
(3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология), профессор,  
заведующий кафедрой общей и клинической  
фармакологии РУДН

  
\_\_\_\_\_/С.К. Зырянов/

« 20 » мая 2026 года

Даю согласие на обработку моих персональных данных.

  
\_\_\_\_\_/С.К. Зырянов/

Подпись доктора медицинских наук, профессора Зырянова Сергея Кенсариновича заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета  
Медицинского института РУДН,  
кандидат фармацевтических наук,  
доцент



Т.В.Максимова

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы"  
Адрес организации: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6  
Тел.: +7 (499) 936-87-87, E-mail: [rudn@rudn.ru](mailto:rudn@rudn.ru), Официальный сайт: <https://www.rudn.ru/>

В Диссертационный Совет 21.2.005.02 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук на базе ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

## СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОПОНЕНТЕ

Доктор медицинских наук, профессор Зырянов Сергей Кенсаринович по диссертации Рязановой Анастасии Юрьевны на тему: «Клинико-фармакологический анализ и безопасность лекарственных препаратов для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки):

Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (организация, должность)	Ученая степень, ученое звание, специальность, по которой защищена диссертация	Основные научные работы
Зырянов Сергей Кенсаринович	1973 г., Российская Федерация	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы", кафедра общей и клинической фармакологии, заведующий кафедрой	Доктор медицинских наук (3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология), профессор	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Аптечное потребление и затраты на прямые пероральные антикоагулянты в условиях пандемии COVID-19 в России / Е. А. Байбулатова, М. С. Ченкуров, Э. А. Коровякова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2025. – С. 454-464.</li> <li>2. An analysis of Russian-produced clinical practice guidelines using the RIGHT reporting checklist: The case of direct oral anticoagulants for coronavirus disease 2019 / E. A. Baybulatova, M. S. Chenkurov, E. A. Korovyakova, S. K. Zyryanov [et al.] // International Journal of Risk and Safety in Medicine. – 2025. – P. 09246479251375246.</li> <li>3. Зырянов, С. К. Эффективность ингибиторов интерлейкина-6 в качестве инструмента упреждающей противовоспалительной терапии при COVID-19 / С. К.</li> </ol>

				<p>Зырянов, О. И. Бутранова, А. А. Абрамова // <i>Качественная клиническая практика</i>. – 2024. – № 1. – С. 4-16.</p> <p>4. Зырянов, С. К. Профиль госпитализированных пациентов с летальным исходом вследствие COVID-19 / С. К. Зырянов, О. И. Бутранова, А. А. Абрамова // <i>Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия</i>. – 2023. – Т. 25, № 4. – С. 350-357.</p> <p>5. Анализ структуры и показателей антибиотикорезистентности возбудителей инфекций у пациентов в отделениях интенсивной терапии многопрофильного стационара / О. И. Бутранова, С. К. Зырянов, А. А. Горбачева, Г. А. Пуцман // <i>Качественная клиническая практика</i>. – 2023. – № 4. – С. 4-14.</p> <p>6. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами» (обновление 2024 года) / В. Б. Белобородов, О. В. Голощапов, В. Г. Гусаров ... С. К. Зырянов [и др.] // <i>Вестник анестезиологии и реаниматологии</i>. – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 149-189.</p> <p>7. Одномоментное многоцентровое исследование использования антимикробных препаратов в ОРИТ российских многопрофильных стационаров: результаты проекта Global-PPS 2022 / Ю. А. Белькова, А. А. Куркова, С. А. Рачина ... С. К. Зырянов [и др.] // <i>Вестник анестезиологии и реаниматологии</i>. – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 26-39.</p> <p>8. Микробиологический пейзаж и параметры антибиотикорезистентности возбудителей у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных / О. И. Бутранова, А. А. Горбачева, С. К. Зырянов, О. Г. Ни // <i>Фармация и фармакология</i>. – 2024. – Т. 12, № 6. – С. 378-393. – DOI 10.19163/2307-9266-2024-12-6-378-393.</p> <p>9. Реализация микробиологического мониторинга для прогнозирования полирезистентного фенотипа респираторных изолятов на основе анализа факторов риска у</p>
--	--	--	--	--

				пациентов с внебольничной пневмонией / О. П. Боброва, С. К. Зырянов, В. В. Черная [и др.] // Реальная клиническая практика: данные и доказательства. – 2025. – Т. 5, № 2. – С. 58-71.
--	--	--	--	---

Согласен на оппонирование, не имею научных работ в соавторстве с соискателем, не являюсь членом Экспертного совета Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации.

**Оппонент**

Доктор медицинских наук (3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология), профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», профессор

С.К. Зырянов

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных

С.К. Зырянов

Подпись доктора медицинских наук Зырянова Сергея Кенсариновича удостоверяю:  
Ученый секретарь Ученого совета Медицинского института РУДН,  
кандидат фармацевтических наук, доцент

Т.В. Максимова

«16» 06 2026 года



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы"

Адрес организации: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Тел.: +7 (499) 936-87-87

E-mail: [rudn@rudn.ru](mailto:rudn@rudn.ru)

Официальный сайт: <https://www.rudn.ru/>