

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, декана факультета профилактической медицины и организаций здравоохранения, заведующего кафедрой фармации, общей фармакологии и фармацевтического консультирования, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации Максимова Максима Леонидовича 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

Пандемия COVID-19 выявила системные проблемы здравоохранения, которые ранее существовали в латентной форме. Одна из ключевых – коллизия между требованиями доказательной медицины и экстренностью принятия решений. В большинстве случаев новый лекарственный препарат до его выхода на рынок проходит многоэтапные рандомизированные клинические исследования, длящиеся годами. В условиях пандемии этот алгоритм не работал: врачам потребовались работающие схемы «вчера». Эта ситуация породила проблему ресурсных потерь (как финансовых, так и кадровых). Миллиарды рублей были потрачены на закупку препаратов, которые в итоге не показали достаточной клинической эффективности. Перед здравоохранением стояли не только медицинские, но и административно-экономические задачи: как оперативно корректировать региональные формулярные перечни в ответ на новые данные клинических исследований; обеспечить безопасность пациентов в условиях, когда побочные эффекты многих препаратов еще не изучены на больших популяциях; минимизировать финансовые потери от закупки неэффективных лекарств; внедрить в экстренном порядке систему мониторинга нежелательных реакций, адаптированную к реалиям пандемии.

Данное диссертационное исследование, представляет собой образец анализа данных реальной клинической практики. Оно демонстрирует, как можно оценить реальную эффективность и безопасность применявшихся схем, выявить наиболее критические точки полифармации, а также рассчитать истинную стоимость терапии в расчете на одного пролеченного больного. Результаты такой работы должны стать основой для пересмотра протоколов будущих эпидемий – чтобы следующая пандемия не застала здравоохранение врасплох с точки зрения фармакологической логистики.

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

Диссертационное исследование Рязановой А.Ю. выполнено на современном методическом и методологическом уровне, что подтверждается широким спектром использованных современных методов исследования, адекватных поставленным задачам. Исследование проведено на реальных данных (отчетно-учетная документация, истории болезни) с использованием понятных клиницисту методов: анализ групп «случай-контроль», сравнительные когортные наблюдения. Использован комплекс методов: фармакоэпидемиологический DDD-анализ с расчетом PDD/100 койко-дней, клинико-экономический анализ (ABC-анализ, анализ «минимизации затрат», расчёт стоимости 1 PDD), проведены когортные исследования и исследования «случай-контроль» с применением методов подбора пар. Объём выборки, статистические методы (расчет ОШ, 95% ДИ, $p < 0,05$) адекватны поставленным задачам. Достоверность обеспечена достаточным объёмом и корректной статистикой.

Научная новизна представлена на высоком уровне. Впервые определены средние назначаемые дозы для широкого спектра лекарственных средств, применявшихся при COVID-19, что позволяет проводить объективный аудит фармакотерапии. Принципиально новым является разработка алгоритма оптимизации затрат на основе стоимости 1 PDD в дополнение к классическому ABC-анализу. Впервые получены данные о

сопоставимой эффективности ремдесивира и фавипиравира в реальной практике, а также доказана взаимосвязь между применением ГИБП и риском вторичных бактериальных инфекций, что имеет огромное клиническое значение.

Значимость полученных результатов для развития отрасли

Теоретическая и практическая значимость работы обусловлена возможностью использования полученных данных и разработанных алгоритмов для совершенствования системы фармаконадзора, оптимизации лекарственного обеспечения стационаров, а также для подготовки клинических рекомендаций по ведению пациентов с вирусными инфекциями, сопровождающимися системным воспалительным ответом.

В работе убедительно показано, что полипрагмазия (одновременный прием трёх и более потенциально гепатотоксичных лекарственных средств) более чем вдвое увеличивает шанс развития выраженного повышения активности АЛТ, что служит основой для разработки мероприятий по депрескрайбингу в стационаре. Внедрение в клиническую практику обязательного проспективного мониторинга печёночных 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 повысить безопасность проводимой фармакотерапии.

Большой практический интерес представляют полученные результаты исследования эффективности и безопасности иммуносупрессивной терапии цитокинового шторма при COVID-19. Блокатор свободно циркулирующего интерлейкина-6 олокизумаб ассоциировался с достоверно более низким риском вторичных бактериальных инфекций по сравнению с блокаторами рецептора интерлейкина-6, при этом олокизумаб показал более высокую эффективность по критерию летальности по сравнению с тоцилизумабом, хотя и уступает ему в отношении гепатотоксичности. Эти данные имеют

ключевое значение для выбора иммуносупрессивной терапии у пациентов с цитокиновым штормом на фоне острой вирусной инфекции и высоким риском инфекционных осложнений.

Личный вклад автора

Личный вклад автора является определяющим. Автор принимал непосредственное участие в реализации на всех этапах диссертационного исследования: в постановке проблемы, ее научном анализе, постановке целей и задач исследования, в разработке методологических подходов, в сборе и обработке клинических данных, в анализе и обобщении полученных результатов. Все разделы диссертации написаны лично автором.

Автором по теме диссертационного исследования опубликовано 19 печатных работ, 11 в ведущих рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, в том числе четыре статьи в журналах, индексируемых в Web of Science и Scopus. Материалы диссертации обсуждались на всероссийских и международных конференциях.

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

Характеризуя представленную диссертационную работу в целом, следует отметить то, что она отличается самостоятельным и новым подходом к решению актуальной проблемы отечественного здравоохранения, которая находит в настоящем исследовании логичное и завершенное решение, подкрепленное анализом современных зарубежных и отечественных исследований, и обширного клинического материала. Это придает положениям и выводам исследования должную степень обоснованности и достоверности. Объектом исследования выступают данные и доказательства реальной клинической практики. Предметом исследования являются лекарственные средства ускоренной регистрации и off-label, применяемые для лечения COVID-19 в период пандемии. Работа написана на высоком теоретическом и методологическом уровнях. Автор применял не только

традиционные научные методы, характерные для фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических исследований с использованием большого объема фактических данных, но и специальные методы для снижения риска систематической ошибки, такие как подбор пар в исследованиях «случай-контроль». Степень обоснованности настоящего диссертационного исследования подтверждает также проведенный содержательный анализ ее структуры и содержания. Они логичны, последовательны. Материал изложен аргументированно. Логическим завершением исследования явились разработанные автором рекомендации по оптимизации фармакотерапии пациентов с COVID-19 в условиях стационара. В целом диссертацию отличает продуманная логика, последовательность и доказательность выдвигаемых положений.

Основные результаты исследования прошли апробацию на российских и международных научно-практических конференциях. 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

Полученные автором PDD лекарственных средств, применяемых для лечения COVID-19, целесообразно использовать 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.

Представленные автором результаты выполненного исследования могут быть рекомендованы для практического использования при выборе иммуносупрессивной терапии у пациентов с цитокиновым штормом на фоне острой вирусной инфекции и высоким риском инфекционных осложнений.

Результаты диссертационного исследования целесообразно использовать при подготовке студентов и ординаторов по клинической

фармакологии по темам «нежелательные лекарственные реакции» и «клиническая фармакология противовирусных лекарственных средств».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) пунктам 16 (Изучение научных подходов к совершенствованию системы фармаконадзора. Мониторинг безопасности лекарственных средств, изучение нежелательных реакций лекарственных средств, разработка методов их профилактики и коррекции), 18 (Фармакоэпидемиологические (ретроспективные и проспективные) исследования, включая изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний) и 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

Диссертационное исследование Рязановой А.Ю. представляет собой завершенную работу. Материалы диссертационного исследования изложены на 231 странице машинописного текста и состоят 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.

Во введении указаны актуальность темы проведенного исследования, степень разработанности темы исследования, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, степень достоверности и апробация результатов,

соответствие диссертации паспорту научной специальности, внедрение результатов исследования в практику.

В главе 1 представлен обзор литературы, отражающий современные представления о проблеме фармакотерапии при COVID-19. В главе обобщён накопленный по научной проблеме материал и раскрыты предпосылки для проведения настоящего исследования.

Глава 2 содержит описание материалов и методов исследования. Фармакоэпидемиологический анализ проведен по методологии межлекарственной статистики ВОЗ с расчётом собственных PDD. Клинико-экономический анализ представлен ABC-анализом и анализом минимизации затрат с расчётом стоимости 1PDD. В второй части работы проведены три исследования «случай-контроль» и четыре когортных исследования. В исследованиях «случай-контроль» в качестве случая выступали летальный исход, появление признаков 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 так же сравнивалась эффективность и безопасность терапии в когортах пациентов, получающих ремдесивир и фавипиравир, олокизумаб и левилимаб, олокизумаб и тоцилизумаб.

В главе 3 представлены результаты фармакоэпидемиологического и клинико-экономического анализов потребления ЛС в отделениях Волгоградской области, перепрофилированных для лечения COVID-19. При анализе медицинских карт были выявлены расхождения между средними дозами в листах назначений и рекомендованными для определения объёма потребления DDD, а также отсутствие DDD для некоторых отечественных препаратов и препаратов для лечения COVID-19. Для этих препаратов были рассчитаны средне-суточные назначаемые дозы PDD и весь последующий анализ проводился на основе полученных PDD.

В четвертой главе представлены результаты оценки риска летального

исхода у больных с COVID-19 в зависимости от проводимой фармакотерапии. Обсервационный характер исследования не позволял сделать достоверные выводы о влиянии проводимой фармакотерапии на суррогатные конечные точки, такие как длительность лихорадки, наличие и длительность положительных результатов ПЦР-тестов на выделение вируса в биологических пробах на фоне назначенной терапии, оценка клинического самочувствия пациентов, тяжесть течения болезни. Основным критерием эффективности проводимой фармакотерапии COVID-19 явилось выздоровление пациента.

В пятой главе описаны результаты оценки риска нежелательных реакций при проведении фармакотерапии пациентов с COVID-19. В результате анализа медицинских карт пациентов было выявлено только одно оформленное сообщение о нежелательной реакции, в остальных случаях о развитии побочного эффекта при проведении фармакотерапии можно было судить косвенно по анализу дневниковых записей и данных лабораторных исследований в медицинских картах. Основной фокус внимания при оценке риска нежелательных реакций уделялся уже описанным в литературе часто встречающимся, связанным с механизмом действия лекарственных препаратов, таким как кровотечения на фоне применения антикоагулянтов, вторичные инфекции при применении иммуносупрессоров и реакции лекарственной гепатотоксичности при применении противовирусных препаратов и других потенциально гепатотоксичных лекарственных средств.

В шестой главе сравнивалась эффективность и безопасность терапии в когортах пациентов, получающих ремдесивир и фавипиравир, олокизумаб и левилимаб, олокизумаб и тоцилизумаб. В ходе проведённой работы были получены данные реальной клинической практики сравнительной эффективности и безопасности новых противовирусных препаратов фавипиравира и ремдесивири, а так же иммуносупрессоров олокизумаба, левилимаба и тоцилизумаба.

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 возник следующий вопрос, требующий дополнительного пояснения и уточнения:

Оценка действия противовирусных препаратов проводилась преимущественно по летальности. Скажите пожалуйста, возможно ли было включить в анализ вирусологическую нагрузку и длительность выделения вируса для оценки эффективности терапии?

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 завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы - оптимизации фармакотерапии COVID-19 у пациентов стационарного звена здравоохранения, имеющей важное значение для клинической фармакологии.

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»,

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 ОППОНЕНТЕ

Доктор медицинских наук, профессор Максимов Максим Леонидович 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


Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (организация, должность)	Ученая степень, ученое звание, специальность, по которой защищена диссертация	Основные научные работы
Максимов Максим Леонидович	1977 г., Российская Федерация	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения	Доктор медицинских наук, профессор 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология, 3.1.18. – Внутренние болезни	1) Кондрахин, А. П. Влияние полипрагмазии на возникновение осложнений у лиц пожилого и старческого возраста с низким клиренсом креатинина / А. П. Кондрахин, М. Л. Максимов, И. В. Сычев // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2024. – Т. 27, № 12. – С. 94-99. 2) Рост заболеваемости корью на фоне пандемии COVID-19: риски невыполнения международной программы по ее элиминации в Российской Федерации, Европейском регионе и мире за период с 2019 по 2024 г / Е. Ю. Малинникова, Н. В. Юминова, М. Л. Максимов [и др.] // РМЖ. – 2024. – № 11. – С. 2-6.

		<p>ния Российской Федерации, кафедра фармации, общей фармакологии и фармацевтиче ского консультиров ания ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, заведующий</p>	<p>3) Звегинцева, А. А. Проявления постковидного синдрома / А. А. Звегинцева, Е. Ю. Малинникова, М. Л. Максимов // Справочник врача общей практики. – 2023. – № 5. – С. 7-12.</p> <p>4) Использование гуманизированных моноклональных антител off-label в педиатрической практике / К. О. Шнайдер, М. Л. Максимов, Б. К. Романов [и др.] // Вестник Биомедицина и социология. – 2023. – Т. 8, № 1. – С. 17-32.</p> <p>5) Петров, В. А. Возможности флувоксамина в терапии COVID-19 и постковидного синдрома / В. А. Петров, М. Л. Максимов, А. А. Звегинцева // РМЖ. – 2022. – Т. 30, № 3. – С. 34-39.</p> <p>6) Полипрагмазия у лиц пожилого и старческого возраста с хроническим заболеванием почек, принимающих ПОАК: START/STOP критерии / А. П. Кондрахин, Е. Г. Силина, М. С. Черняева, М. Л. Максимов [и др.] // Молекулярная медицина. – 2025. – Т. 23, № 5. – С. 49-60.</p> <p>7) Бонцевич, Р. А. Трансформация знаний врачей об антимикробной терапии: влияние курсов повышения квалификации / Р. А. Бонцевич, Г. И. Завиткевич, М. Л. Максимов // Вестник Росздравнадзора. – 2026. – № 1. – С. 81-87.</p> <p>8) Хроническая обструктивная болезнь легких: экономическое бремя на примере России и других европейских стран (обзор) / Г. С. Розанова, Г. И. Завиткевич, Р. А. Бонцевич, М. Л. Максимов // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2026. – Т. 14, № 1. – С. 109-120.</p>
--	--	--	---


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
по специальностям 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология, 3.1.18. – Внутренние болезни,
профессор, декан факультета профилактической медицины и организации здравоохранения,
заведующий кафедрой фармации, общей фармакологии и фармацевтического консультирования ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России



М.Л. Максимов



М.Л. Максимов

Даю согласие на обработку моих персональных данных. **М.Л. Максимов**

Подпись д.м.н., профессора М.Л. Максимова заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
доктор медицинских наук, доцент



Е.А. Шестакова

« 16 » *сентября* 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)

Почтовый адрес: Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, дом 2/1, строение 1; телефон: +7 (499) 252-00-65; e-mail: uch-sovet@mail.ru