

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации Батищевой Галины Александровны 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

В период пандемии COVID-19 в связи с отсутствием препаратов доказанной эффективности для спасения жизни пациентов стали применяться противовирусные средства и препараты патогенетической терапии, не имеющие в инструкции к медицинскому применению COVID-19 в качестве показаний, а так же лекарственные средства ускоренной регистрации, в том числе разработанные непосредственно во время пандемии. Наиболее часто среди таких препаратов в инфекционных отделениях Волгоградской области назначались ремдесивир, фавипиравир, олокизумаб, левилимаб и тоцилизумаб, антикоагулянты и системные кортикостероиды. Разработки новых препаратов для лечения жизнеугрожающих заболеваний, в том числе COVID-19, занимают десятилетия. Чтобы полностью убедиться в эффективности и безопасности инновационной терапии, проводятся длительные клинические исследования. Практика проведения исследований реальной клинической практики в нашей стране только формируется, но их результаты позволят улучшить терапию

заболеваний и помощь пациентам.

В диссертационной работе соискателя Рязановой Анастасии Юрьевны рассматриваются вопросы эффективности, безопасности и стоимости применения лекарственных средств ускоренной регистрации и off-label в терапии COVID-19 у госпитализированных пациентов, полученные на основании данных и доказательств реальной клинической практики.

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

Достоверность полученных результатов исследования обоснована достаточным объёмом первичных клинических данных о пациентах. В результате ретроспективного и проспективного изучения медицинских карт, протоколов лабораторных и инструментальных исследований, сформирована исчерпывающая база данных. Выбранные соискателем методы анализа и интерпретация полученных результатов соответствуют цели и задачам, поставленным при планировании проведённых исследований.

На первом этапе проведено фармакоэпидемиологическое и клинико-экономическое исследования терапии 9896 пациентов, госпитализированных в инфекционные отделения Волгоградской области в 2020-2022 гг. с диагнозом COVID-19, включающие в себя PDD-анализ, ABC-анализ и анализ «минимизации затрат». Рассчитаны среднесуточные назначаемые дозы PDD препаратов, применяемых для лечения COVID-19, его осложнений и наиболее частых сопутствующих заболеваний.

На втором этапе для оценки эффективности и безопасности проводимой фармакотерапии было проведено три исследования «случай-контроль» с использованием метода подбора пар, а также и четыре когортных исследования, в которых оценивали риск летального исхода, вероятность выздоровления и риск развития нежелательных реакций.

В качестве случая выступали следующие события: летальный исход,

основное заболевание — COVID-19 (148 подобранных пар), развитие клинически, лабораторно- и патологоанатомически подтверждённых вторичных бактериальных инфекций (275 подобранных пар) и нарушения функции печени в виде повышения активности АЛТ (93 и 115 подобранных пар). В первом проведенном когортном исследовании оценивался шанс летального исхода и развития нежелательных реакций в зависимости от проводимой фармакотерапии среди пациентов старше 60 лет, а также в сравнении с пациентами до 60 лет (1073 пациента). В ретроспективном когортном исследовании были получены данные и доказательства сравнительной эффективности и безопасности применения двух противовоспалительных генно-инженерных препаратов тоцилизумаба и олокизумаба (всего 229 пациентов). В двух сравнительных проспективных исследований оценивался шанс летального исхода и развития нежелательных лекарственных реакций между пациентами, получающими фавипиравир и ремдесивир (559 пациентов), а также получающими олокизумаб и левилимаб (182 пациента).

Значимость полученных результатов для развития отрасли

Работа имеет практическое значение, так как результаты исследования внедрены в клиническую деятельность стационаров Волгоградской области и в образовательный процесс Волгоградского государственного медицинского университета. Разработанные автором алгоритмы оптимизации фармакотерапии COVID-19, включающие контроль назначаемых доз (PDD), оценку стоимости 1 PDD и выявление гепатотоксических комбинаций, могут быть непосредственно использованы в работе инфекционных отделений и отделений реанимации любых регионов. Предложенный перечень потенциально гепатотоксичных лекарственных средств и методика стратификации пациентов по риску развития вторичных бактериальных инфекций позволяют повысить безопасность лечения. Кроме того,

полученные данные о сравнительной эффективности и профилях безопасности ремдесивира, фавипиравира, олокизумаба, левилимаба и тоцилизумаба служат основой для формирования региональных формуляров и клинических рекомендаций, что подтверждает высокую практическую ценность диссертационного исследования.

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.

По теме диссертации автором 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.

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

Научные положения, выносимые соискателем на защиту, в полной мере раскрыты в описании проведённых исследований и их результатах, логично отражены в выводах и практических рекомендациях, которые были направлены на достижение поставленной цели по оптимизации применения лекарственных средств ускоренной регистрации и off-label в терапии COVID-19, полученные на основании данных и доказательств реальной клинической практики.

Результаты исследования представлены в виде докладов международных и всероссийских конференциях 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), 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).

Рекомендации по использованию результатов исследования

Представленные автором результаты выполненной научной работы могут быть рекомендованы для практического использования при лечении больных с цитокиновым штормом на фоне острой вирусной инфекции.

Большой практический интерес представляют результаты сравнительного анализа безопасности генно-инженерных биологических препаратов — олокизумаба, левилимаба и тоцилизумаба. Автор на большом клиническом материале продемонстрировал, что блокатор свободно циркулирующего интерлейкина-6 (олокизумаб) ассоциируется с достоверно более низким риском вторичных бактериальных инфекций по сравнению с блокаторами рецептора ИЛ-6 (левилимабом и тоцилизумабом). Эти данные целесообразно учитывать при выборе иммуносупрессивной терапии у пациентов с цитокиновым штормом на фоне острой вирусной инфекции. Также разработанный автором алгоритм одновременного использования PDD- и ABC-анализа с расчетом стоимости 1 PDD целесообразно включить в практическую деятельность врача-клинического фармаколога стационара для более полной оценки соответствия терапии клиническим рекомендациям, и для оптимизации закупок лекарственных средств в стационаре, что особенно

актуально в условиях ограниченных бюджетов здравоохранения.

Результаты диссертационного исследования целесообразно включить в программу подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности «Клиническая фармакология».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) по следующим направлениям исследований:

пункт 16. Изучение научных подходов к совершенствованию системы фармаконадзора. Мониторинг безопасности лекарственных средств, изучение нежелательных реакций лекарственных средств, разработка методов их профилактики и коррекции.

пункт 18. Фармакоэпидемиологические (ретроспективные и проспективные) исследования, включая изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний.

пункт 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, её завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации

Диссертация имеет общепринятую структуру, написана корректно, хорошо иллюстрирована.

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 диссертации ясно отражена актуальность темы проведенного исследования, на основании которой сформулированы цель и задачи. Задачи исследования соответствуют цели и направлены на её реализацию.

В первой главе грамотно аналитически изложен обзор литературы, отражающий актуальность проблемы лекарственной терапии в период пандемии COVID-19. Особое внимание уделено новым препаратам ускоренной регистрации и препаратам, применяемым вне инструкции к медицинскому применению off-label.

Во второй главе подробно изложены материалы и методы исследований. Поэтапно изложен дизайн исследования. Все методы и дизайн исследования являются современными и отвечают поставленной цели и задачам исследования. Количество участников исследования достаточно для статистической обработки материала.

Третья глава посвящена результатам фармакоэпидемиологического и клинико-экономического анализов потребления ЛС в отделениях Волгоградской области, перепрофилированных для лечения COVID-19 в 2020-2022 гг. Рассчитаны PDD для лекарственных средств, применяемых для лечения пациентов с COVID-19 в стационаре. Анализ потребления PDD и стоимость 1 PDD может служить основой для мероприятий по рационализации лекарственной терапии, позволяя одновременно оценивать соответствие клиническим рекомендациям и экономическую целесообразность.

Четвертая глава посвящена оценке риска летального исхода у больных с COVID-19 в зависимости от проводимой фармакотерапии. У пациентов старше 60 лет с COVID-19 назначение ремдесивира или фавипиравира было

статистически значимо ассоциировано со снижением риска смерти. Результаты проведенного исследования «случай-контроль» подтвердили эффективность противовоспалительной терапии для предотвращения летального исхода у пациентов с COVID-19 тяжелого и крайне-тяжелого течения в условиях реальной клинической практики.

В пятой главе описаны результаты оценки риска нежелательных реакций при проведении фармакотерапии пациентов с COVID-19. В работе был подтвержден факт того, что назначение иммуносупрессоров - противовоспалительных генно-инженерных препаратов - ассоциировано с повышением риска развития вторичных бактериальных инфекций у пациентов с COVID-19 в условиях реальной клинической практики. Разработанный в результате исследования перечень потенциально гепатотоксичных лекарственных средств, применяемых при COVID-19, может быть использован для проведения мероприятий по снижению риска развития лекарственных поражений печени.

В шестой главе представлены результаты сравнительных когортных исследований эффективности и безопасности новых противовирусных ЛС (фавипиравир и ремдесивир) и противовоспалительных ГИБП (олокизумаб, левилимаб и тоцилизумаб).

Были получены данные реальной клинической практики сопоставимой эффективностью фавипиравира и ремдесивири по критерию летальности, что подтверждает их равнозначность в отношении влияния на данный исход заболевания, однако были установлены различия в профилях безопасности изучаемых препаратов. Применение ремдесивири было ассоциировано со статистически значимо более высоким риском развития нежелательной реакции - повышения активности аланинаминотрансферазы. Терапия олокизумабом в исследовании была ассоциирована со статистически значимо более низким риском развития вторичных бактериальных инфекций в реальной клинической практике по сравнению с терапией блокаторами рецептора интерлейкина-6, что, по предположению автора, могло быть

связано с различиями в мишенях действия указанных препаратов.

В седьмой главе представлено обсуждение результатов исследования. Соискатель рассуждает о полученных результатах собственных исследований и сопоставляет их с результатами аналогичных исследований в отечественных и зарубежных публикациях.

В общем заключении отражены наиболее важные результаты проведенных исследований.

Выводы сформулированы чётко, логично, вытекают из основных научных положений, соответствуют цели и задачам исследования.

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:

Скажите пожалуйста, какое будущее применение рассчитанных средних назначаемых доз PDD вы видите с учётом того факта, что пандемия COVID-19 уже завершена.

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 применения лекарственных средств ускоренной регистрации и off-label в терапии COVID-19 у госпитализированных пациентов.

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

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

Доктор медицинских наук, профессор Батищева Галина Александровна 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 специальности, по которой защищена диссертация	Основные научные работы
Батищева Галина Александровна	1959 г., Российская Федерация	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической фармакологии, заведующий	Доктор медицинских наук, профессор 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология	<ol style="list-style-type: none"> 1. Оценка структуры и безопасности лекарственной терапии новой коронавирусной инфекции в условиях стационара / М. Н. Сомова, И. Г. Сапрына, Г. А. Батищева [и др.] // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2022 – № 90 – С. 19-24. 2. Фармакотерапия и перинатальные исходы новой коронавирусной инфекции по данным стационаров города Воронежа / Я. В. Аржаных, Г. А. Батищева, Н. В. Хороших, А. О. Хороших // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2024. – Т. 25, № 2(96). – С. 24-28. 3. Определение знаний практикующих врачей по рациональной антимикробной терапии (итоги проекта KANT-IV) / Р. А. Бондевич, Г. Ф. Азизова, М. С. Данилова, О. В. Цыганкова, Г. А. Батищева [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2024. – Т. 26, № 2. – С. 215-228. 4. Фармацевтическое взаимодействие лекарственных средств: актуальные аспекты в реальной клинической практике /

				<p>Сомова М.Н., Батищева Г.А., Абрамян А.А., Клюкин А.А. // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2024 – № 2(96) – С. 35-42.</p> <p>5. Полипрагмазия и лекарственная нагрузка в зависимости от состояния функции почек пациентов, страдающих сахарным диабетом / Г. А. Батищева, Н. Ю. Гончарова, О. В. Черенкова [и др.] // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2023. – № 91. – С. 24-28.</p> <p>6. Черенкова, О. В. Возможности этиотропной и патогенетической терапии респираторных вирусных инфекций препаратом энисамия йодид / О. В. Черенкова, Н. Ю. Гончарова, Г. А. Батищева // Терапия. – 2024. – Т. 10, № 2(74). – С. 164-171.</p>
--	--	--	--	---

Согласна 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 клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Г.А.Батищева

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных

Г.А.Батищева

Подпись официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Г.А. Батищевой заверяю
 Проректор по научно-инновационной деятельности ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России,
 доктор медицинских наук, профессор

А.В. Будневский

«16» 03 2026 года



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 Адрес организации: 394036, Воронежская область, г. Воронеж, улица Студенческая, д. 10
 Тел.: + 7(473) 259-89-90
 E-mail: mail@vngmu.ru

Официальный сайт: <https://vngmu.ru>