

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО  
«Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский  
университет имени акад. И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения



Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор

*А.Д. Кулагин*

А.Д. Кулагин

05

2026 года

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости 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).

### Актуальность темы выполненной диссертации

В 2020 году система здравоохранения России и мира столкнулась с пандемией новой быстро распространяющейся инфекции. Отсутствие препаратов с доказанной эффективностью, высокая летальность пациентов в стационаре вынудила практических врачей применять все доступные средства для спасения жизни, что привело к широкому применению лекарственных средств, прошедших ускоренную процедуру регистрации или назначаемых вне инструкции к медицинскому применению (off-label). Пандемия COVID-19 продемонстрировала необходимость в исследованиях

для информирования о принятии решений в области здравоохранения и разработки клинических протоколов ведения пациентов, основанных на принципах доказательной медицины.

В проведенном диссертационном исследовании затрагивается проблема эффективного, безопасного и экономически выгодного применения лекарственных средств, прошедших ускоренную процедуру регистрации или назначаемых вне инструкции к медицинскому применению для лечения COVID-19, а именно ремдесивира, фавипиравира, олокизумаба, левилимаба и тоцилизумаба, в условиях реальной клинической практики.

### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертационная работа Рязановой Анастасии Юрьевны на тему «Клинико-фармакологический анализ и безопасность лекарственных препаратов для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19» выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Новизна исследования и полученных результатов**

В рамках диссертационного исследования проведен комплексный анализ научной литературы и клинических данных пациентов с COVID-19.

Впервые определены средние назначаемые дозы препаратов, применяемых для лечения COVID-19, сопутствующих заболеваний и состояний у пациентов с COVID-19, позволяющие проводить контроль за рациональным расходом средств в условиях стационара и соответствие проводимой терапии действующим рекомендациям.

Впервые получены доказательства сопоставимой эффективности ремдесивира и фавипиравира у пациентов с COVID-19 на основании данных реальной клинической практики и более высокий риск повышения активности АЛТ на фоне терапии ремдесивиром по сравнению с фавипиравиром.

Впервые доказана взаимосвязь между одновременным применением 3 и более потенциально гепатотоксичных ЛС и риском повышения активности АЛТ у пациентов с COVID-19 и разработаны алгоритмы снижения риска развития лекарственных поражений печени у пациентов с COVID-19.

Впервые установлена взаимосвязь между применением противовоспалительных ГИБП и риском развития вторичных бактериальных инфекций у пациентов с COVID-19 и определены преимущества олокизумаба, блокатора свободно циркулирующего интерлейкина-6, перед блокаторами рецепторов к интерлейкину-6 левелимабом и тоцилизумабом по снижению риска развития вторичных бактериальных инфекций.

### **Значимость для науки и практики полученных результатов**

Полученные автором данные и доказательства эффективности, безопасности и стоимости лекарственной терапии COVID-19, в том числе лекарственных средств, прошедших ускоренную процедуру регистрации у пациентов COVID-19 или назначаемых вне инструкции к медицинскому применению в условиях реальной клинической практики, могут служить обоснованием внедрения в клиническую практику алгоритма принятия решений для врачей-специалистов по вопросам эффективного и безопасного применения лекарственных средств при назначении этиотропной и патогенетической терапии у пациентов с COVID-19. Внедрение расчёта стоимости IPDD позволит рационализировать расходы на лекарственные средства в условиях стационара, а эффективное внедрение алгоритмов эффективного и безопасного использования ремдесивира, фавипиравира,

олокизумаба, левилимаба и тоцилизумаба для лечения COVID-19 способствует улучшению качества оказываемой помощи.

Полученные результаты исследования внедрены в клиническую деятельность ГБУЗ "Городская клиническая больница № 3" г. Волжского, ЧУЗ КБ «РЖД-Медицина» г. Волгоград. Полученные результаты внедрены в образовательный процесс по учебной дисциплине «Клиническая фармакология» для студентов, ординаторов и слушателей курсов постдипломного образования в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

#### **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, в 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.

#### **Полнота изложения результатов диссертации в научной печати**

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.

## **Общая оценка содержания и оформления диссертации**

Диссертация изложена 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.

Во введении описаны актуальность темы диссертационного исследования, степень разработанности, цели, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, внедрение результатов исследования в практику, методология и методы диссертационного исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов, объем и структура диссертации.

В первой главе автор на высоком профессиональном уровне с учетом данных современных источников научной литературы привел литературный обзор по теме диссертации, отражающий современные представления о проблеме лекарственной терапии в условиях пандемии COVID-19.

Во второй главе представлены материалы и методы, использованные при проведении диссертационного исследования, описана методология DDD-анализа, ABC-анализа и анализа-минимизации затрат, указан дизайн когортных исследований и исследований «случай-контроль» с использованием метода подбора пар.

В третьей, четвертой, пятой и шестой главах представлены результаты собственных исследований согласно поставленной цели и задачам диссертационного исследования.

В седьмой главе представлено обсуждение результатов собственных исследований и сравнение их с результатами других подобных исследований.

Завершается диссертация заключением, выводами, практическими рекомендациями, которые логично вытекают из содержания работы и соответствуют задачам исследования.

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным объёмом клинических данных и использованием адекватных, общепринятых методов и критериев статистической обработки. Использованные методы соответствуют целям и задачам диссертационного исследования. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, логически вытекают из результатов исследований.

Диссертационная работа полностью соответствует паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), а именно 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;

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.

#### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, построен по традиционному плану, принципиальных замечаний по содержанию и оформлению нет.

## **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты и выводы диссертации Рязановой А.Ю. рекомендуются к использованию в работе врачей-клинических фармакологов, терапевтов, инфекционистов и организаторов здравоохранения.

Клиническим фармакологам при проведении аудита и оптимизации лекарственной терапии в стационаре рекомендовано использовать среднесуточные назначаемые дозы (PDD). Данный подход позволяет объективно оценивать соответствие назначаемой терапии клиническим рекомендациям. С целью оптимизации расходов на лекарственные средства при оказании медицинской помощи больным COVID-19 в условиях стационара рекомендовано дополнить ABC-анализ расчётом стоимости 1 средней назначаемой дозы PDD.

Врачам-инфекционистам и терапевтам рекомендовано внедрить в клиническую практику обязательный проспективный мониторинг печеночных показателей у пациентов, получающих три и более потенциально гепатотоксичных препарата или хотя бы один препарат высокого риска развития лекарственных поражений печени из утвержденного перечня.

При формировании формулярных перечней и клинических рекомендаций регионального уровня для лечения COVID-19 рекомендовано отдавать приоритет олокизумабу, блокатору циркулирующего ИЛ-6, перед блокаторами рецепторов ИЛ-6 (левилимабом, тоцилизумабом) у госпитализированных пациентов, нуждающихся в иммуносупрессивной терапии, в связи с его более благоприятным профилем эффективности и безопасности, подтвержденным в условиях реальной клинической практики.

Результаты диссертационного исследования рекомендовано включить в программу подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальностям «Клиническая фармакология», «Терапия» и «Инфекционные болезни».

### **Замечания по диссертации**

Принципиальных недостатков и замечаний по тексту диссертации нет. Однако в ходе рассмотрения диссертационного исследования возник следующий вопрос:

В исследованиях «случай-контроль» вы применили методику подбора пар, а в когортных исследованиях отбор пациентов в группы проводился только в зависимости от степени тяжести основного заболевания и назначаемого препарата. Возможно ли было применить подбор пар и в когортных исследованиях для снижения вероятности системной ошибки?

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Рязановой Анастасии Юрьевны на тему: «Клинико-фармакологический анализ и безопасность лекарственных препаратов для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании данных реальной клинической практики автором решена актуальная научно-практическая проблема эффективного, безопасного, экономически выгодного применения лекарственных средств, прошедших ускоренную процедуру регистрации или назначаемых вне инструкции к медицинскому применению для лечения госпитализированных пациентов с COVID-19.

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, а также объему и уровню проведенного исследования диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», от 24.09.2013 г., № 842 (с изменениями от 16.10.2024г., № 1382) утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а ее автор Рязанова Анастасия



В диссертационный совет 21.2.005.02  
на базе ФГБОУ ВО  
«Волгоградский государственный  
медицинский университет»  
Минздрава России  
(400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, зд. 1)

### СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертационной работе 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).

Полное наименование организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сокращенное наименование организации	ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России
Местонахождение	197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8
Адрес электронной почты	<a href="mailto:info@1spbgmu.ru">info@1spbgmu.ru</a>
Телефон	8(812)338-78-95, 338 6799
Фамилия Имя Отчество ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Багненко Сергей Федорович – ректор, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации, ученая степень, звание	Кулагин Александр Дмитриевич – проректор по научной работе, доктор медицинских наук, профессор
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации	Колбин Алексей Сергеевич - заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, доктор медицинских наук профессор (3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология)

<p>Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых изданиях за последние 5 лет</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Данные реальной клинической практики: основные дефиниции / И. Р. Свечкарева, А. Х. М. Валеева, Т. И. Бушева, А. С. Колбин // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2025. – Т. 104, № 2. – С. 11-18.</li> <li>2. Вербицкая Е. В. Доказательства, полученные на основе анализа данных реальной клинической практики: что это и как формируем / Е. В. Вербицкая, А. С. Колбин // Медицинская этика. – 2024. – Т. 12, № 4. – С. 39-44.</li> <li>3. Нежелательные явления лекарственных средств среди госпитализированных пациентов с COVID-19. Опыт использования инструмента Global Trigger Tool / С. А. Мишинова, А. С. Колбин, Е. В. Вербицкая [и др.] // Качественная клиническая практика. – 2024. – № 1. – С. 30-44.</li> <li>4. Количественное обнаружение сигналов безопасности лекарственных препаратов, применяемых при COVID-19, на основе ретроспективного анализа спонтанных сообщений национальной российской базы фармаконадзора / С. А. Мишинова, А. С. Колбин, Ю. С. Полушин, Е. В. Вербицкая // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2024. – Т. 12, № 1. – С. 45-57.</li> <li>5. Систематический обзор с метаанализом и непрямым сравнением эффективности антиинтерлейкиновой терапии COVID-19 / Ю. М. Гомон, А. С. Колбин, А. М. Фахрутдинова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2023. – Т. 68, № 3-4. – С. 52-65.</li> <li>6. Гомон Ю. М. Динамика потребления антимикробных препаратов резерва в стационарах России: влияние пандемии COVID-19 / Ю. М. Гомон, А. С. Колбин, Д. С. Буданов // Антибиотики и химиотерапия. – 2023. – Т. 68, № 5-6. – С. 62-68.</li> <li>7. Отчет данных российской базы по нежелательным явлениям лекарственных средств, применяемых при новой коронавирусной инфекции (COVID-19), с акцентом на фавипиравир / С. А. Мишинова, Г. И. Сыраева, А. С. Колбин [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2023. – Т. 25, № 1. – С. 26-33.</li> <li>8. Эффективность применения левилимаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением</li> </ol>
--	---

