

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Проректор

по научной работе и инновациям

ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России

д.м.н. К.Б. Мирзаев

2022 г.



## **ОТЗЫВ**

**ведущего учреждения – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»**

**Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**о научно-практической ценности диссертации**

**Николая Юрьевича Николенко на тему: «Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика лечения больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя»,**

**представленной на соискание ученой степени кандидата**

**фармацевтических наук по специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология**

### **Актуальность темы выполненной работы**

В настоящее время, несмотря на положительную динамику эпидемиологических показателей туберкулеза в России, сохраняется значительная доля больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью *M.tuberculosis*, когда теряют свою эффективность основные противотуберкулезные препараты – изониазид, рифампицин, фторхинолоны. Это крайне неблагоприятно сказывается на результатах лечения больных и представляет проблему, которая требует больших дополнительных материальных затрат на лечение туберкулеза – социально значимой патологии. Применение новых противотуберкулезных препаратов (бедаквилин, линезолид), использование при лечении больных туберкулезом антибактериальных препаратов широкого спектра действия (карбапенемы) и разработка новых режимов комбинированной химиотерапии

туберкулеза повышают эффективность лечения больных, но масштаб затрат здравоохранения на улучшение ситуации мало изучен. В связи с этим, является актуальным изучение новой концепции формирования режимов химиотерапии туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) с учетом фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических аспектов. Актуальными также остаются вопросы, связанные с показаниями и безопасностью применения новых режимов этиотропного лечения туберкулеза в реальной клинической практике у различных групп больных.

### **Формулировка цели, задач исследования, обоснованность методических подходов**

Цели и задачи исследования сформулированы достаточно логично и четко. Задачи соответствуют цели исследования. В работе использованы общепринятые методы фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа, проведено математическое моделирование. Все применяемые методы достаточно информативны и адекватны поставленной цели и задачам исследования.

Предмет исследования – изучение вопросов клинической и экономической эффективности и безопасности лечения больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя. Методологической и теоретической основой исследования послужили рекомендации ВОЗ и национальные российские клинические рекомендации по туберкулезу. Проведено одноцентровое обсервационное ретроспективное когортное исследование. Проведен клинический и фармакоэкономический анализ эффективности лечения больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя с использованием метода «затраты–эффективность» и моделированием лечения туберкулеза (марковская модель).

Достоверность полученных результатов обусловлена привлечением для решения задач исследования репрезентативного клинического материала (более 1300 пациентов, прослеженных в течение 24 месяцев),

последовательным выполнением всех этапов фармакоэкономического исследования, применением адекватных методов статистического анализа и построением математической модели лечения туберкулеза.

### **Научная и практическая ценность диссертации**

В работе автором определена экономическая эффективность этиотропного лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в зависимости от режима химиотерапии.

В работе определены прямые затраты на лечение больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя при применении различных режимов этиотропной химиотерапии.

Автором проведена сравнительная оценка экономической эффективности лечения больных туберкулезом, у которых выявлена множественная или широкая устойчивость возбудителя при назначении и формировании режимов этиотропной химиотерапии согласно рекомендациям ВОЗ и на основании российских клинических рекомендаций 2020 г.

В данной работе также впервые были определены затраты на купирование нежелательных реакций этиотропной химиотерапии у той же категории пациентов и показана их фармакоэкономическая эффективность.

### **Общая характеристика работы**

Диссертационное исследование Н.Ю. Николенко, выполненное по специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология, полностью соответствует дисциплине. Работа написана в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка. Содержание диссертации полностью согласуется с заявленной темой. Объем и содержание соответствуют требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Во введении показана актуальность работы, четко сформулирована ее цель и конкретизированы задачи, представлена научная новизна и практическая значимость полученных результатов.

В обзоре литературы проанализировано 175 источников, выявлено современное состояние проблем, которые рассматриваются в данной работе, определен круг вопросов, не решенных в ходе проведенных ранее исследований.

В главе «Материалы и методы исследования» представлена клиническая характеристика пациентов и описаны примененные методы исследования: фармакоэпидемиологические, фармакоэкономические, фармакоэкономическое моделирование, статистическая обработка данных. Оценивались этические критерии исследования.

В главе 3 приведены результаты оценки затрат на лечение больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Показано, что эти затраты существенно различаются в зависимости от назначенного режима этиотропной химиотерапии, причем расчетная стоимость режима этиотропной химиотерапии с включением новых препаратов колеблется от 759 409,8 руб. до 2 095 668,60 руб. Отмечено, что значительная часть затрат не связана с режимом химиотерапии, а обусловлена организационной формой проведения лечения: оплата труда медицинского персонала, затраты на питание больных и немедицинский расходы на лечение в круглосуточном стационаре составляют не менее 20% от общей стоимости курса лечения. Установлено, что режимы химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ возбудителя с одновременным включением бедаквилина и линезолида требуют меньших суммарных затрат на купирование нежелательных реакций (в том числе вследствие меньшей частоты дорогостоящих тяжелых нежелательных реакций 3 и 4 степени).

Глава 4 посвящена анализу «затраты-эффективность» при различных режимах этиотропной терапии больных туберкулезом органов дыхания с

множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, при этом проведен анализ как обеих когорт пациентов в целом, так и отдельных субкогорт (например, впервые выявленных больных, хронических больных, только пациентов с полостями распада и проч.). Показано, что наиболее экономически оправданным является использование «нового» режима у больных с повторными курсами лечения и пациентов с ШЛУ МБТ (коэффициент ICER для этих групп самый минимальный). Однако и для остальных рассмотренных категорий больных дополнительные расходы на новые противотуберкулезные препараты не являются существенными: они составляют не более 9,0% стоимости среднего курса традиционного, так называемого «оптимизированного базисного» режима химиотерапии для одного больного (425 613,19 руб.). Установлено, что при использовании режимов противотуберкулезной химиотерапии с включением двух новых препаратов (бедаквилина и линезолида) коэффициент «затраты-эффективность» в отношении купирования нежелательных побочных реакций лечения имел наименьшее значение.

В главе 5 проведено сравнение эффективности режимов противотуберкулезной химиотерапии с использованием марковской модели. Применение модели динамики состояния пациентов позволило уточнить оценки эффективности сравниваемых режимов этиотропной химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя. Показано, что «новый» режим химиотерапии обеспечивает существенное увеличение доли успеха лечения (на 16,1–29,8% у различных групп больных и в различные сроки), снижение летальности (на 6,1–11,0%) и снижение доли прервавших лечения (на 8,0–21,8%). Стоимость эффективно использованных противотуберкулезных препаратов в случае использования «нового» режима химиотерапии у больных с хроническим течением туберкулеза на один случай успешного лечения начинает снижаться с 4-го года наблюдения, что подтверждает большую экономическую эффективность применения нового режима химиотерапии у данной группы больных.

В заключении автор сопоставляет литературные данные и результаты собственных исследований, резюмируя результаты проведенной работы.

Выводы и практические рекомендации работы соответствуют поставленным задачам и отражают результаты выполненного исследования, достаточно аргументированы фактическим материалом и статистической обработкой полученных результатов.

Список литературы представлен 175 литературными источниками, из них 77 отечественный и 98 иностранный.

По оформлению диссертации замечаний нет.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 6 – в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований, представляемых на соискание ученой степени кандидата наук.

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

В работе Николенко Н.Ю. определены затраты на лечение больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя с использованием различных режимов этиотропной химиотерапии, проведена сравнительная оценка экономической эффективности применения различных режимов этиотропной химиотерапии данной категории больных, проведен анализ затрат на купирование нежелательных реакций этиотропной химиотерапии у пациентов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Применение схем химиотерапии, с использованием новых противотуберкулезных препаратов, привело к уменьшению затрат на купирование нежелательных реакций, в сравнении с базисной терапией. Применение новых режимов лечения в сравнении с оптимизированной

базисной терапией у различных групп больных снижает летальность и прерывание лечения.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты работы Н.Ю. Николенко могут быть рекомендованы для внедрения в практику медицинских учреждений фтизиатрического профиля, осуществляющих обследование и лечение пациентов с туберкулезом легких. Полученные в настоящей работе данные могут быть использованы также и в учебном процессе программ высшего профессионального образования, а также для слушателей системы послевузовского профессионального образования в рамках дисциплин «фармакология, клиническая фармакология», «фтизиатрия».

### **Заключение**

Научная новизна, актуальность, практическая ценность полученных результатов, обоснованность и достоверность научных положений и выводов данной работы не вызывают сомнений. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации, а сама диссертация полностью соответствует специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология.

Таким образом, диссертация Н.Ю. Николенко на тему: **«Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика лечения больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя»**, представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология, является законченным научно-квалификационным трудом, в котором содержится решение актуальной научной задачи – экономическое обоснование повышения эффективности лечения больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя за счет применения новых

противотуберкулезных препаратов и новых режимов этиотропной терапии туберкулеза.

По актуальности темы, объему проведенной работы, новизне и достоверности результатов, практической значимости и методическому уровню работа Н.Ю. Николенко полностью соответствует требованиям, установленным п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции от 01.10.2018 г. с изменениями от 26.05.2020 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Н.Ю. Николенко достоин присуждения искомой степени по специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсужден и одобрен на научной конференции кафедры клинической фармакологии и терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 8 от 21 сентября 2022 г.

**Синицина Ирина Ивановна**

Доктор медицинских наук,  
профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,

Даю согласие на обработку моих персональных данных

Адрес: 125993, г. Москва, улица Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Рабочий телефон: +7 (499) 252-21-04

Эл. почта: [gtaro@gtaro.ru](mailto:gtaro@gtaro.ru)

Подписи доктора медицинских наук И.И. Синициной удостоверяю  
Ученый секретарь  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России Чеботарева Т.А.



26.09.2022



В диссертационный совет 21.2.005.02  
на базе ФГБОУ ВО «Волгоградский  
государственный медицинский университет»  
Минздрава России  
(400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов д. 1)  
В аттестационное дело **Николенко Н.Ю.**

### СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Полное название ведущей организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Дмитрий Алексеевич Сычев доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН, академик РАН Ректор
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание заместителя руководителя ведущей организации	Мирзаев Карин Бадавиевич доктор медицинских наук. Проректор по научной работе и инновациям
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание сотрудника составившего отзыв ведущей организации	Сычев Дмитрий Алексеевич доктор медицинских наук (3.3.6.), профессор, профессор РАН, академик РАН заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии
Список основных публикаций работников РМАНПО по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет	1. Сычев Д.А. Влияние скорости ацетилирования на фармакокинетику изониазида у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких/Н.М. Краснова, В.М. Николаев, Т.С. Макарова, О.В. Татарина, Е.С. Прокопьев, А.Ф. Кравченко, А.И. Венгеровский, С.Е. Борисов, Д.А. Сычев//Экспериментальная и клиническая фармакология. 2022. Т.85. № 5. С. 25-28. 2. Сычев Д.А. Зависимость гепатотоксического действия и фармакокинетики изониазида от скорости его ацетилирования у больных лекарственно-чувствительным туберкулезом легких/Н.М. Краснова, В.М. Николаев, Е.Н. Ефремова, А.А. Егоров, Т.Е. Татарина, Н.Е. Максимова, Е.С. Прокопьев, А.Ф. Кравченко, О.В. Татарина, А.И. Венгеровский, Д.А. Сычев//Терапия. 2022. Т.8. №. 4 (56). С. 41-48. 3. Сычев Д.А. Антибактериальная терапия в условиях полипрагмазии: курс на безопасность/И.Н. Сычев, Л.В. Федина, Д.А. Сычев//Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021. Т.23. № 4. С. 367-373

4. Сычев Д.А. Изучение влияния полиморфных маркеров гена NAT2 на риск развития нежелательных реакций у пациентов с легочными формами туберкулеза, получавших изониазид и рифампицин/А.А. Качанова, Ю.А. Пименова, Г.Н. Шуев, К.А. Акмалова, Ж.А. Созаева, Н.М. Краснова, Е.А. Гришина, Д.А. Сычев/Безопасность и риск фармакотерапии. 2021. Т.9. № 1. С. 25-33.

5. Сычев Д.А. Влияние типа ацетилирования на частоту гепатотоксичности изониазида у пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания/Н.М. Краснова, Н.Е. Евдокимова, А.А. Егорова, О.И. Филиппова, Е.А. Алексева, З.А. Рудых, Я.В. Чертовских, А.И. Венгеровский, А.Ф. Кравченко, Д.А. Сычев//Антибиотики и химиотерапия. 2020. Т.65. № 7-8. С. 31-36.

6. Сычев Д.А. значение профессионального стандарта в работе клинического фармаколога в медицинской организации/А.Т. Бурбелло, А.С. Федоренко, Д.А. Сычев, М.Ю. Фролов, М.В. Покладова, К.А. Загородникова, О.В. Решетько, М.А. Иванова//Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2018. Т.10. № 3. С. 5-18.

7. Богородская Е.М. Лекарственная устойчивость микобактерий: эпидемиология (обзор литературы) / В.И. Литвинов, Е.Ю. Носова, М.В. Макарова, М.А. Краснова, С.Е. Борисов, Синецын М.В., Е.М. Белиловский, Е.М. Богородская // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2019. – № 3. – С. 42-66.

8. Богородская Е.М. Эффективность и безопасность режима химиотерапии, включающего препарат SQ 109, у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя/С.Е. Борисов, Е.М. Богородская, Г.В. Волченков, Е.В. Кульчавеня, А.О. Марьяндышев, С.Н. Скорняков, О.Б. Талибов, А.М. Тихонов И.А. Васильева// Туберкулез и болезни легких. – 2018. – № 3. – С. 6-16.

9. Богородская Е.М. Экономическая эффективность диагностики латентной туберкулезной инфекции и химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией/М.В. Синецын, О.В. Кривцова, Е.М. Белиловский, Л.Б. Аюшеева, Е.М. Богородская// Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2018. – № 3. – С.4-13.

**Адрес ведущей организации**

Индекс	125993
Субъект РФ/Зарубежье	Город Москва
город	Москва
Улица	Баррикадная
Дом	2/1, стр. 1
Телефон	(499) 252-21-04
e-mail	rmapo@rmapo.ru
Web-сайт	<a href="http://www.rmapo.ru/">http://www.rmapo.ru/</a>

Ведущая организация подтверждает, что соискатель ученой степени не является её сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с её сотрудниками.

В соответствии с приказом Минобрнауки России от 01.07.2015 № 662 «Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации», согласие на обработку персональных данных подтверждаю.

Доктор медицинских наук,  
проректор по научной работе и инновациям  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России

Мирзаев Карин Бадавиевич

Подпись доктора медицинских наук Мирзаева Карина Бадавиевича удостоверяю:

Ученый секретарь  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России  
Профессор



Чеботарева Татьяна Александровна

**Министерство здравоохранения  
Российской Федерации**

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение дополнительного  
профессионального образования

**РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ**

**(ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)**

Ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1,  
Москва, 125993

Тел. (499) 252-21-04, факс (499) 254-98-05,

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

ОГРН 1027739445876, ОКПО 01896665, ИНН/КПП 7703122485/770301001

*17.08.2022 № 01/2498-16*

400131 Волгоград,  
пл. Павших борцов, д. 1,  
диссертационный совет ВолГМУ,  
ученому секретарю,  
доктору биологических наук  
Бугаевой Л.И.

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России в соответствии с Вашим ходатайством от 07 июля 2022 г. сообщает, что дает согласие выступить в качестве ведущей организации по диссертации Николенко Николая Юрьевича на тему «Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика лечения больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв будет подготовлен в соответствии с требованиями п. 24 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, приказов Минобрнауки Российской Федерации от 16 апреля 2014 г. № 326, от 7 июня 2021 г. № 458 и направлен в диссертационный совет 21.2.005.02 на базе ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России в установленный срок.

Ректор  
Академик РАН



Сычев Д.А.