

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор

по научной работе и инновациям
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава
России,

д.м.н., доцент

К.Б. Мирзаев

2 июня 2025 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Орловой Екатерины Алексеевны на тему «Клинико-экономические основы лекарственного обеспечения и оптимизации фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы исследования

Медико-социальная значимость проблемы хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) обусловлена снижением качества жизни пациентов и ростом затрат государственной системы здравоохранения на пожизненное применение лекарственных препаратов, дорогостоящую экстренную медицинскую помощь, длительные периоды нетрудоспособности и выплаты по инвалидности. Величина затрат от ХОБЛ имеет линейную зависимость с тяжестью течения и частотой обострений. При этом структура прямых затрат связывается с госпитализацией и медикаментозным лечением, а основная доля косвенных затрат исходит от временной нетрудоспособности и преждевременной инвалидности. ХОБЛ сохраняет свои ведущие позиции как распространенное в мире заболевание, обеспечивающее повышение уровня смертности среди взрослого населения. В этой связи особую значимость приобретают проблемы рационального лечения и разработки оптимального перечня лекарственных средств, соответствующих критериям эффективности, безопасности и экономической выгоды при сопоставлении с затратами. Важной особенностью современного лечения ХОБЛ является повышение экономических затрат на терапевтические расходы, которые ежегодно становятся все более значимыми.

Исследование посвящено актуальной научной и практической проблеме лекарственного обеспечения и оптимизации фармакотерапии ХОБЛ на основе комплексного клинико-экономического анализа. Выбранное направление выполненной работы относится к современным проблемам фармакологии и клинической фармакологии, поскольку предполагает терапию социально значимого заболевания, в то время как лекарственная терапия ХОБЛ в полной мере еще не удовлетворяет всем необходимым требованиям реальной клинической практики. По своей сути, исследование представляет собой основательную работу, направленную на решение важных научных и практических медицинских проблем.

Таким образом, все вышеизложенное свидетельствует о высокой актуальности темы настоящего исследования.

Новизна и практическая ценность диссертации

Впервые проведена оценка экономического бремени ХОБЛ в условиях региона. По результатам фармакоэкономического исследования в общей структуре бремени за ХОБЛ определена наибольшая доля потерь в экономике и идентифицирована равноценная доля в затратах системы здравоохранения.

Для улучшения результатов фармакоэпидемиологического исследования ХОБЛ во взрослой популяции был разработан порядок последовательных действий, включающий проведение оценки клинического течения заболевания, анализ особенностей установленных фенотипов, обоснование характеристики персонализированной терапии больных и составление индивидуального прогноза их выживаемости с помощью многокомпонентного индекса ADO и индекса коморбидности Charlson.

На примере фенотипической гетерогенности ХОБЛ впервые выявлены особенности системного реагирования биомаркеров воспаления, ассоциируемые для средней и тяжелой степени обострения. Однонаправленное повышение уровня фракталина, С-реактивного белка и ТБК-активных продуктов ПОЛ при бронхитическом фенотипе ХОБЛ определяет принятие решения об увеличении объема терапии, обосновании применения бронхолитиков, антибиотиков и показании к госпитализации.

Впервые установлена высокая эффективность совместного использования аналитических инструментов оценки применяемой фармакотерапии системы EURO FORTA и критериев STOPP/START для обеспечения безопасности лечения пожилых больных с повышенным риском развития неблагоприятных побочных реакций. На примере пожилых больных ХОБЛ с коморбидной патологией показана негативная роль полипрагмазии в причинах более тяжелого течения заболевания, снижения трудоспособности, инвалидизации и смертности.

представлен анализ структуры назначения бронхолитических и противовоспалительных препаратов для терапии пациентов с ХОБЛ, впервые в условиях региона проанализировано состояние льготного обеспечения пациентов с ХОБЛ бронхолитическими и противовоспалительными препаратами с использованием методологии АТС/DDD и ABC/VEN-анализа;

проанализирована физическая, экономическая и ценовая доступность лекарственных препаратов для больных ХОБЛ с использованием методологии ВОЗ/НАI.

Впервые на основании результатов вакцинопрофилактики определено значение отсутствия пневмококковой вакцинации как ведущего фактора риска обострения ХОБЛ и развития внебольничной пневмонии среди взрослого населения. Экономическая оценка применения вакцин ПКВ13 и ППВ23 в группах риска за 4 года свидетельствует о сокращении издержек в здравоохранении и снижении нанесенного ущерба.

Практическую ценность диссертации представляет разработанный комплекс мер по оптимизации подходов к лечению, регулированию лекарственного обеспечения пациентов с ХОБЛ, развитию пневмококковой вакцинации и внедрению аналитических алгоритмов EURO FORTA и STOPP/START в действующую клиническую практику.

Значимость полученных соискателем результатов исследования

Эффективное внедрение рекомендаций значительно улучшает качество проводимой фармакотерапии, обеспечивает снижение частоты обострений ХОБЛ и полипрагмазии у большинства пациентов, а также ограничивает дальнейшее усугубление тяжести заболевания, способствующей снижению риска преждевременной инвалидизации у работающих пациентов. Предложенные автором рекомендации позволяют рационализировать необходимые мероприятия по дополнительной социальной поддержке пациентов с ХОБЛ в рамках амбулаторного лечения, тем самым обеспечивая максимальную пользу от выделяемых средств. Представленный комплекс мер может быть эффективно реализован вне зависимости от региональных особенностей течения ХОБЛ в Российской Федерации.

Диссертация Орловой Е.А. существенно увеличивает возможности решения проблемы ХОБЛ за счет повышения доступности лекарственного обеспечения, выполнения рекомендаций по применению препаратов базисной терапии, исключения избыточного назначения короткодействующих бронходилататоров и максимального обеспечения препаратами двойной и тройной бронходилатации. Представленный в работе анализ фармакотерапии выявил существенное снижение безопасности и эффективности терапии вследствие замены фиксированных

сочетаний длительно действующих бронходилататоров на раздельное применение двух дозированных ингаляторов короткого действия. Автором установлено, что медико-социальная значимость проблемы актуализируется отсутствием у больных ХОБЛ региональной льготы на приобретение препаратов базисной терапии. Важной примечательностью исследования является комплексный анализ и фармакоэкономическое обоснование проведения вакцинопрофилактики обострений ХОБЛ и развития внебольничной пневмонии в группах риска пневмококковой инфекции среди взрослого населения.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Обоснованность и достоверность полученных результатов подтверждаются выполнением поставленных задач и достаточным объемом клинического материала, в котором основное присутствие составила сформированная когорта из 592 госпитализированных пациентов. Для оценки состояния проводимой вакцинопрофилактики среди взрослого населения и возможностей ее реализации в амбулаторно-поликлинических условиях были анкетированы 173 пациента и 313 врачей. Клиническая и экономическая эффективность вакцинопрофилактики среди взрослых пациентов и призывной молодежи старше 18 лет оценивалась в группах риска, составивших 9992 человек за период 2015-2018 гг. В исследовании использовались статистические показатели: нормальность распределения признаков (тест Шапиро–Уилка), количественные переменные (Me , 25-й и 75-й процентиль, M , SD), качественные показатели (n , %), сравнения двух независимых выборок (t -критерий Стьюдента), количественные показатели двух групп (U -критерий Манна-Уитни, непараметрические переменные (критерий Краскела-Уоллиса), качественные переменные (критерий χ^2 Пирсона), качественные признаки (критерий V -Крамера), корреляционный анализ (коэффициент корреляции Спирмена (r) и коэффициент ранговой корреляции Кендалла (τ)), сильная, средняя, слабая сила корреляции, отношение шансов с расчетом 95% ДИ, достоверность различий $p < 0,05$. Высокий уровень статистической обработки на основе программ MS Excel и StatPlus 7.0 и анализ полученных данных позволяют квалифицировать достоверность результатов диссертационной работы и обоснованность выносимых на защиту положений, сделанных выводов и практических рекомендаций.

Теоретическая и научно-практическая значимость

Обоснованные автором направления по оптимизации фармакотерапии ХОБЛ, повышению безопасности применяемых в условиях клинической практики препаратов, регулированию лекарственного обеспечения пациентов и максимальному охвату пневмококковой вакцинацией среди взрослого населения обеспечивают позитивную динамику снижения экономического бремени.

Внедрение обоснованных рекомендаций в практику органов здравоохранения улучшает качество лекарственной помощи, снижает частоту обострений ХОБЛ и полипрагмазии, препятствует прогрессированию тяжести заболевания, а также уменьшает риск стойкой утраты трудоспособности в экономически эффективном возрасте. Применение рекомендаций в амбулаторно-поликлинических условиях является экономически позитивным фактором социальной поддержки пациентов с ХОБЛ в рамках проводимой на этом этапе терапии.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертация Орловой Е.А. соответствует п. 16 паспорта научной специальности 3.3.6. фармакология, клиническая фармакология: изучение научных подходов к совершенствованию системы фармаконадзора; п. 18 - мониторинг безопасности лекарственных средств, изучение нежелательных реакций лекарственных средств, разработка методов их профилактики и коррекции; п. 19 - фармакоэпидемиологические (ретроспективные и проспективные) исследования, включая изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний; п.20 - 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 исследования: разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По теме диссертации опубликовано 65 научных работ, из них 17 статей в журналах перечня ВАК РФ, 1 монография, 1 учебное пособие, 1 патент РФ. Публикации отражают основные результаты, полученные в диссертационной работе.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа изложена на 275 страницах машинописного текста и состоит из введения, 8 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перечня сокращений, списка литературы из 403 источников, из них 139 отечественных и 264 зарубежных, 1 приложения. Работа иллюстрирована 16 рисунками, 60 таблицами и 4 клиническими примерами. В диссертационной работе следует отметить четкий стиль изложения текста.

Первая глава освещает обусловленный ХОБЛ экономический ущерб и клиническое течение заболевания с учетом преимущественных фенотипов. Представлена современная тактика этапного ведения пациентов с ХОБЛ и пути

совершенствования стандартной терапии. Вызывает интерес материал по контролю и повышению безопасности терапии у пациентов с ХОБЛ и в том числе у пожилых пациентов с коморбидной патологией. С клинических позиций актуализированы данные о применении биомаркеров воспаления для определения тяжести обострения ХОБЛ. В долгосрочной перспективе освещаются проблемные вопросы профилактической вакцинации как эффективной возможности предупреждения частых обострений и тяжелого прогрессирующего течения ХОБЛ.

Вторая глава включает дизайн исследования, последовательную характеристику этапов и целевое описание используемых методик, с помощью которых были получены результаты и произведена их оценка. Сложность поставленных задач обусловила комплексное использование всех необходимых методов для полноценной статистической обработки данных.

Третья глава посвящена исследованию экономического бремени ХОБЛ с применением фармакоэкономического анализа «стоимость болезни». Автором произведена оценка совокупных затрат на стационарное и амбулаторное лечение, скорую и неотложную медицинскую помощь, а также рассчитаны немедицинские затраты на выплату пособий по инвалидности. Установлены непрямые затраты из-за экономических потерь от произведенной продукции вследствие преждевременной смерти пациентов, входящих в категорию лиц экономически активного возраста. На основании результатов данного исследования определена наибольшая доля ущерба от ХОБЛ в общих потерях регионального здравоохранения.

Четвертую главу открывает исследование клинических особенностей обострения и терапии ХОБЛ в условиях пульмонологического стационара. Автором выполнен анализ взаимосвязи выявленных особенностей клинической симптоматики обострения ХОБЛ с установленными фенотипами. На основе клинического анализа произведена оценка должного соответствия фармакотерапии обострения ХОБЛ действующим рекомендациям стандартного лечения. В данной главе представлен аналитический обзор фармакотерапии пациентов с ХОБЛ в амбулаторно-поликлинических условиях, позволивший выявить не только значимые недостатки в практике лекарственных назначений, но и определить пути рационального решения проблемных вопросов.

Пятая глава представляется в своей основе анализом корреляционной зависимости клинически значимых фенотипов ХОБЛ с уровнями фракталиа, С-реактивного белка и ТБК-активных продуктов перекисного окисления липидов у пациентов, поступивших в стационар в связи с обострением заболевания. Данная глава иллюстрирована интересными клиническими примерами, отражающими важную роль выбранных биомаркеров для определения клинических фенотипов

ХОБЛ, уточнения тактики терапии и прогнозирования характера течения заболевания.

В шестой главе проведен анализ назначений лекарственных препаратов у больных с обострением ХОБЛ. Данный анализ сочетает ретроспективное исследование медицинской документации с методиками комплексной оценки соответствия назначений лекарственных препаратов системе EURO FORTA и критериями STOPP/START, характеризующих риск применения препаратов у пациентов пожилого возраста. Сравнительный анализ всего арсенала назначений в рамках фармакотерапии обострения ХОБЛ на фоне коморбидной патологии с применением вышеуказанных критериев позволяет выбрать как оптимальные варианты назначения, так и применение потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов.

Седьмая глава содержит фармакоэпидемиологический анализ потребления и доступности бронхолитических и противовоспалительных препаратов у больных ХОБЛ в аптечном сегменте Астраханского региона с использованием методологий АТС/DDD и ВОЗ/НАІ. В данной главе представлен анализ состояния льготного обеспечения пациентов с ХОБЛ препаратами базисной терапии с использованием методологии АТС/DDD и АВС/VEN-анализа. Актуальное место в материалах главы занимает анализ физической, экономической и ценовой доступности лекарственных препаратов для пациентов с ХОБЛ с применением методологии ВОЗ/НАІ.

В восьмой главе освещается решение проблемного вопроса профилактики рецидивов и быстрого прогрессирования ХОБЛ, представленный обширным материалом по проведению пневмококковой вакцинации. Автор установила, что вакцинопрофилактика создает оптимальные перспективы ведения больных ХОБЛ за счет снижения частоты обострений. Обоснованность данного заключения исходит от результатов анализа значительного материала по проведению вакцинации в группах риска развития пневмококковой инфекции у взрослых. Для регионального здравоохранения получают значимую релевантность анализ отсутствия пневмококковой вакцинации как фактора риска развития осложнений ХОБЛ и фармакоэкономическое обоснование проведения пневмококковой вакцинации для профилактики внебольничной пневмонии среди взрослого населения.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертации полностью отражает основное содержание завершеного исследования и соответствует всем разделам, положениям и выводам представленной автором работы.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Орловой Екатерины Алексеевны на тему: «Клинико-экономические основы лекарственного обеспечения и оптимизации фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной научной проблемы, имеющей важное значение для фармакологии - развитие лекарственного обеспечения и оптимизации фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких на основе комплексной клинико-экономической оценки, что соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Орлова Екатерина Алексеевна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Орловой Е.А. обсужден и утвержден на заседании кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала, протокол № 5 от 28 мая 2025 года.

Сычев Дмитрий Алексеевич,
доктор медицинских наук (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология)
профессор, академик РАН,
заслуженный деятель науки РФ,
заведующий кафедрой
клинической фармакологии и терапии
имени академика Б.Е. Вотчала,
и.о. ректора ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
Даю согласие на обработку моих персональных данных

Подпись доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Сычева Дмитрия Алексеевича заверяю.

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
д.м.н., профессор



Чеботарева Т.А.

Информация о лице, утвердившем отзыв ведущей организации

Мирзаев Карин Бадавиевич

Доктор медицинских наук, доцент

Основное место работы – ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Проректор по научной работе и инновациям

Даю согласие на обработку моих персональных данных



Подпись доктора медицинских наук, доцента Мирзаева Карина Бадавиевича заверяю.

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
д.м.н., профессор



Чеботарева Т.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес организации: Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, дом 2/1, строение 1.

Телефон: +7 (499) 252-21-04

E-Mail: rmapo@rmapo.ru

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 **Орловой Е.А.**

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 и.о. ректора
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание заместителя руководителя ведущей организации	Мирзаев Карин Бадавиевич доктор медицинских наук, доцент 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 им. академика Б.Е. Вотчала
Список основных публикаций работников РМАНПО по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет	1. Оптимизация медикаментозной терапии пожилых пациентов с полипрамазией при помощи системы поддержки принятия врачебных решений / О. Д. Духанина, Е. Б. Клейменова, В. А. Отделенов, Д. А. Сычев // Клиническая фармакология и терапия. – 2024. – Т. 33, № 2. – С. 27-30. – DOI 10.32756/0869-5490-2024-2-27-30. – EDN KNARIH. 2. Список EURO-FORTA (Fit for The Aged) версия 2: клинический инструмент для оценки медикаментозной терапии у пожилых пациентов / Д. А. Сычев, М. С. Черняева, Р. Р. Ниязов, А. Ю. Сорокина // Клиническая фармакология и терапия. – 2024. – Т. 33, № 1. – С. 73-80. – DOI 10.32756/0869-5490-2024-1-73-80. – EDN

RKDMPO.

3. Назначение потенциально не рекомендованных лекарственных средств согласно критериям Бирса как фактор риска развития падений у пациентов старческого возраста кардиологического профиля с полипрагмазией / Е. С. Ильина, О. Т. Богова, Е. В. Доскина [и др.] // Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. – 2024. – № 1. – С. 31-40. – DOI 10.17238/issn1999-2351.2024.1.31-40. – EDN RMYUQY.
4. Опыт использования критериев Бирса в клинической практике (по данным отечественной литературы) / М. С. Черняева, М. А. Рожкова, М. В. Казакова [и др.] // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2024. – Т. 17, № 3. – С. 384-395. – DOI 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.262. – EDN MQBNQE.
5. Анализ актуальности списка потенциально нерекондованных лекарственных средств для пациентов пожилого и старческого возраста (STOPP/START-критерии) / О. Д. Конова, Е. Б. Клейменова, М. Д. Нигматулова [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2023. – Т. 32, № 2. – С. 80-84. – DOI 10.32756/0869-5490-2023-2-80-84. – EDN ZKVFGW.
6. Результаты аудита лекарственных назначений у пациентов старческого возраста с падением в условиях стационара после обучения врачей принципам рациональной фармакотерапии / Е. С. Ильина, О. Т. Богова, М. И. Савельева [и др.] // Фармакология & Фармакотерапия. – 2023. – № 4. – С. 20-25. – DOI 10.46393/27132129_2023_4_20. – EDN UGQCKL.
7. Анализ структуры лекарственных назначений у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий в условиях коморбидности и их соответствие критериям STOPP/START / А. И. Кочетков, С. В. Батюкина, Н. А. Шаталова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т. 28, № 5. – С. 557-572. – DOI 10.18705/1607-419X-2022-28-5-557-572. – EDN JIMUGP.
8. Полипрагмазия и межлекарственные взаимодействия как фактор риска падений у пациентов старческого возраста / Е. С. Ильина, В. А. Шалыгин, О. Т. Богова [и др.] // Успехи

	геронтологии. – 2022. – Т. 35, № 4. – С. 552-558. – DOI 10.34922/AE.2022.35.4.014. – EDN KBHMLF. 9. Аспекты практического применения критериев STOPP/START у пациентов старшей возрастной группы с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек в терапевтическом отделении многопрофильного стационара / С. В. Батюкина, О. Д. Остроумова, А. И. Кочетков [и др.] // Медицинский алфавит. – 2021. – № 1. – С. 57-65. – DOI 10.33667/2078-5631-2021-1-57-65. – EDN BINESF.
--	---

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	http://www.rmapo.ru/

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, доцент
проректор по научной работе и инновациям
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России

Мирзаев Карин Бадавиевич

Подпись доктора медицинских наук, доцента Мирзаева Карина Бадавиевича удостоверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
Д.м.н., профессор

Чеботарева Татьяна Александровна

