

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой общей и клинической фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Зырянова Сергея Кенсариновича о диссертационной работе Орловой Екатерины Алексеевны на тему: «Клинико-экономические основы лекарственного обеспечения и оптимизации фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность проблемы

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается наиболее распространенным заболеванием в мире с высоким уровнем смертности и ранней инвалидизации среди взрослого населения. По данным экспертов ВОЗ ежегодно от ХОБЛ умирает около 2,8 млн человек, что составляет 4,8% от всех причин смерти. Ключевым обстоятельством смертности 50-80% пациентов с ХОБЛ являются регулярные, обострения, отягощенные наличием сопутствующей патологии, особенно у пациентов пожилого возраста. Результаты российских и зарубежных исследований, проведенных в период 2020–2022 гг., свидетельствуют о сходных тенденциях увеличения экономического ущерба (ЭУ). В Российской Федерации прогнозируемый ЭУ от ХОБЛ на ближайшие годы может вырасти до 428,5 млрд руб. В США ежегодные прямые медицинские расходы на 1 пациента и стоимость госпитализации составляют 10367 и 6852 доллара соответственно. В странах Евросоюза аналогичные расходы колеблются от \$1889 до \$11,787.

Выполненное Орловой Е.А. исследование представляет собой сложное клинико-экономическое изучение проблемы ХОБЛ с позиций современного клинического ведения пациентов на различных этапах фармакотерапии, реального лекарственного обеспечения и безопасности назначения используемых препаратов. Представленные в работе рекомендации по оптимизации фармакотерапии ХОБЛ обоснованы, актуальны в контексте современных проблем здравоохранения и востребованы в клинической практике. В рамках настоящего исследования был реализован комплексный подход к совершенствованию фармакотерапии у полиморбидных пациентов с ХОБЛ, обладающих наибольшей долей в сегменте затрат регионального здравоохранения. На примере ведения пожилых пациентов также проанализированы гериатрические особенности безопасности фармакотерапии, при этом данная возрастная группа по результатам проведенного исследования являлась наименее защищенной с позиции социально-экономического аспекта проблемы ХОБЛ.

Важную роль в противодействии прогрессированию ХОБЛ играет профилактика обострений. Автором установлена взаимосвязь между резистентностью возбудителей к наиболее часто применяемым антибиотикам и повышением частоты обострений

ХОБЛ, поэтому данный результат принят к учету для обоснования стратегии пневмококковой вакцинопрофилактики и оценки ее экономической эффективности.

Актуальность проблемы ХОБЛ соответствует реалистичным событиям настоящего времени, когда наряду с наработанным опытом отмечается тематический недостаток аналитической литературы, освещающей социально-экономическую значимость заболевания, современные подходы к оценке применения бронхолитиков и противовоспалительных препаратов с позиции взаимозаменяемости, а также клинические преимущества терапии с учетом фенотипов и применения методик двойной и тройной бронходилатации. В общей сложности все вышеизложенные обстоятельства определяют актуальность, цель и задачи настоящего исследования.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Диссертационная работа является этапным исследованием. Клинический материал включает: 592 пациента с ХОБЛ, госпитализированные в связи с обострением; 173 пациента с ХОБЛ и 313 врачей, прошедшие анкетирование для оценки состояния проводимой вакцинопрофилактики среди взрослого населения в амбулаторно-поликлинических условиях; 9992 взрослых пациента старше 18 лет из групп риска и призывной молодежи, вакцинированные в 2015-2018 гг.

В рамках общего дизайна проведены информационные и патентные исследования в базах данных Cochrane library, PubMed, российской информационно-аналитической системы E-Library и отобраны отечественные и зарубежные источники тематической литературы глубиной исследования 10-12 лет.

Применялись методы параметрической и непараметрической статистики, на основе которых собраны в достаточном объеме данные и выявлены значимые различия между выборками. Ретроспективный и проспективный анализы применялись для вычисления основных описательных характеристик, вариантного представления данных, анализа факторной зависимости и выживаемости больных ХОБЛ и прогнозирования исхода терапии.

Таким образом, достаточный объем и четкое описание исследуемого материала, высокий уровень статистической обработки позволяют квалифицировать результаты диссертационной работы достоверными, а положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации обоснованными.

Теоретическая и научно-практическая значимость

Научно обоснованные мероприятия по оптимизации фармакотерапии, регулированию лекарственного обеспечения пациентов с ХОБЛ, развитию пневмококковой вакцинации и внедрению аналитических алгоритмов безопасности EURO FORTA и STOPP/START в клиническую практику способствует реальному снижению экономической нагрузки на учреждения здравоохранения. Эффективное внедрение предложенных рекомендаций значительно улучшает качество

лекарственной помощи, обеспечивает снижение частоты обострений ХОБЛ и полипрагмазии у большинства пациентов, а также ограничивает дальнейшее усугубление тяжести заболевания, способствуя снижению риска преждевременной инвалидизации у работающих пациентов. Рекомендации также позволяют улучшить проведение мероприятий по дополнительной социальной поддержке пациентов с ХОБЛ в рамках амбулаторного лечения, тем самым обеспечивая максимальную пользу от выделяемых финансовых средств.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа 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 результатам исследования опубликовано 65 научные работы. Достаточная публикационная активность автора представлена 17 статьями в журналах, в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень ВАК при Минобрнауки России, 1 монографией, 1 учебным пособием и 1 патентом РФ.

Структура и оформление работы

Диссертация 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 целом диссертация хорошо оформлена, содержит необходимые термины и читается с интересом.

Первая глава. Содержание данной главы представляет обзор литературы по теме диссертации. В аналитическом изложении отражается современный взгляд на

проблему экономического ущерба, обусловленного ХОБЛ. Интересно представлены актуальные аспекты заболевания в условиях клинической практики с учетом фенотипов и особенностей фармакотерапии в стационарных и амбулаторно-поликлинических условиях. Полноценное освещение получили современная концепция ведения пациентов с ХОБЛ и пути решения проблем базисной терапии. Научно-практический интерес вызывает разбор вопросов контроля и безопасности рациональной терапии ХОБЛ у пожилых пациентов. В актуальном ключе представлены спорные и нерешенные вопросы доступности лекарственных средств у пациентов с ХОБЛ и практического применения некоторых биомаркеров воспаления. Особый интерес для клинической практики вызывает обзор литературы по применению вакцинопрофилактики как оптимальной возможности решения проблемы частых обострений и прогрессирования ХОБЛ.

Вторая глава. Автором на основе комплексного подхода четко изложены материалы и методы исследования. Представлен дизайн как системный план исследования. Дана последовательность и краткая характеристика этапов исследования. Впечатляют используемые методики поэтапного исследования, позволяющие оценить полученные результаты. Следует отметить комплексное использование методов обработки важных статистических данных.

Третья глава. С данной главы начинается изложение материалов собственных исследований. Представлена оценка экономического бремени ХОБЛ в Астраханской области с использованием анализа «стоимости болезни». Показаны важные для практического здравоохранения расчеты прямых медицинских затрат на стационарное и амбулаторное лечение, скорую и неотложную медицинскую помощь, а также немедицинских затрат, связанных с выплатами пособий по инвалидности. Рассчитаны не прямые затраты вследствие экономических потерь от произведенной продукции из-за преждевременной смерти пациента в экономически активном возрасте. В исследовании за ХОБЛ определена наибольшая доля ущерба в затратах системы здравоохранения Астраханского региона. Исследования проводились в период 2015-2019 гг. Аналитическим материалом являлись годовые формы статистической отчетности, свидетельствующие об увеличении количества госпитализаций за 5 лет от 1121 в 2015 г. до 1818 в 2019 г. и общих затрат на лечение от 20,67 до 32,22 млн руб.

Четвертая глава. Автором освещаются клинические особенности обострения и терапии ХОБЛ в условиях стационара. Анализируется взаимосвязь выявленных особенностей течения обострения ХОБЛ с ее выявленными фенотипами. В доступной форме клинического разбора охарактеризована фармакотерапия госпитализированных пациентов и ее соответствие национальным рекомендациям лечения ХОБЛ. Анализ фармакотерапии в амбулаторно-поликлинических условиях выявил практические недостатки и обозначил пути возможных решений этих проблем. Продолжительность исследования составила 3 года (2020-2022 гг.). Ретроспективный анализ охватывал 219 медицинских карт стационарных пациентов с обострением ХОБЛ. У 86 (39,3%) пациентов выявлен ХОБЛ+БА фенотип. По категории GOLD из них 85 (98,8%)

отнесены к группе D. Анамнестическим методом установлено, что до госпитализации 143 (65,3%) пациента применяли регулярную базисную терапию.

Пятая глава. В настоящей главе проанализирована фенотипическая гетерогенность ХОБЛ во взаимосвязи с биомаркерами системного воспаления: фрактакина, С-реактивного белка и ТБК-активных продуктов перекисного окисления липидов у больных с различными фенотипами ХОБЛ в фазе обострения. Содержание главы удачно дополняется двумя клиническими примерами. Результаты исследования свидетельствуют о том, что использование избранных биомаркеров вносит дополнительный вклад в определение клинических фенотипов ХОБЛ и позволяет уточнить прогноз применительно заболевания и жизни больного.

Исследование выполнено за период 2016-2018 гг. Обследованы 373 пациента с ХОБЛ II-III степени тяжести в возрасте до 65 лет. В группу контроля включены 60 соматически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой. Дизайн исследования определил следующий объем работы: определение уровней биомаркеров воспаления и сравнение с контрольной группой; количественное определение каждого биомаркера при установленном фенотипе; корреляционный анализ между уровнями биомаркеров и клиническими фенотипами ХОБЛ.

Шестая глава. Представлен анализ данных из врачебной практики назначения лекарственных препаратов у пожилых больных, госпитализированных в связи с обострением ХОБЛ. Особенностью выполненного анализа являлось сочетание методов ретроспективного исследования медицинской документации с комплексной оценкой соответствия лекарственных назначений системе EURO FORTA и определением риска применения препаратов у пожилых пациентов по критериям STOPP/START. Сравнительный анализ фармакотерапии обострения ХОБЛ на фоне коморбидной патологии с критериями EURO FORTA и STOPP/START выявил, как лучшие варианты назначения, так и применение потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов, различных по классу безопасности. Период исследования составил: 2020-2022 гг. Проанализированы 113 медицинских карт стационарных больных категории D тяжести ХОБЛ. У 106 из них установлена медиана коморбидной патологии - 4. Уровень полипрагмазии выявлен у 102 пациентов и составил (90,2%).

Седьмая глава. Собственное исследование заключалось в проведении фармакоэпидемиологического анализа потребления и доступности бронхолитических и противовоспалительных лекарственных препаратов в аптечном сегменте Астраханской области с использованием методологий АТС/DDD и ВОЗ/НАИ у больных ХОБЛ. Впервые в условиях региона автором проанализировано состояние льготного обеспечения пациентов с ХОБЛ препаратами базисной терапии с использованием методологии АТС/DDD и АВС/VEN-анализа. Важным вкладом автора следует считать проведение анализа физической, экономической и ценовой доступности лекарственных препаратов для больных ХОБЛ, выполненного по методологии ВОЗ/НАИ.

Восьмая глава. Данная глава посвящена вакцинопрофилактике как определяющей перспективе ведения больных ХОБЛ. Изучен и проанализирован обширный материал состояния вакцинации в группах риска развития пневмококковой

инфекции в Астраханской области. Автором проведено фармакоэкономическое обоснование проведения пневмококковой вакцинации для профилактики внебольничной пневмонии среди взрослого населения. Также рассмотрены результаты анкетирования врачей и пациентов о совершенствовании мероприятий вакцинопрофилактики в условиях коронавирусной инфекции. Большую значимость получил выполненный автором анализ отсутствия пневмококковой вакцинации как фактора риска развития осложнений ХОБЛ. Исследование состояния вакцинации проводилось в сроки 2015-2018 гг. Общий контингент вакцинированных против пневмококковой инфекции был распределен по нозологическому принципу на 8 групп, включая лиц призывного возраста старше 18 лет. В общей сложности вакцинированы 9992 чел. (1,3% взрослой популяции региона).

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертации отражает основное содержание диссертационной работы, полностью соответствует всем разделам, положениям и выводам диссертации.

Принципиальных замечаний нет, но при ознакомлении с работой возникли вопросы, требующие уточнения:

1. Почему при оценке бремени ХОБЛ выявлено преобладание непрямых затрат и какие факторы повлияли на это?
2. Как часто в Вашем исследовании встречались потенциально не рекомендованные назначения и какие классы препаратов чаще всего попадали в эту категорию?

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 законченной, самостоятельно выполненной 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.

По актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов и выводов, диссертационное исследование полностью

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 (медицинские науки).

Официальный оппонент

доктор медицинских наук (3.3.6.
Фармакология, клиническая
фармакология), заведующий
кафедрой общей и клинической
фармакологии, федеральное
государственное автономное
образовательное учреждение
высшего образования «Российский
университет дружбы народов имени
Патриса Лумумбы», профессор



С.К.Зырянов

«14» марс 2025 года

Подпись доктора медицинских наук Зырянова Сергея Кенсариновича заверяю.
Ученый секретарь Ученого совета
Медицинского института РУДН,
кандидат фармацевтических наук, доцент



Т.В.Максимова

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»
Адрес организации: 117198, Российская Федерация, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
Тел.: +7 (499) 936-87-87
E-mail: rudn@rudn.ru
Официальный сайт: www.rudn.ru

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

СВЕДЕНИЯ

об оппоненте Зырянове Сергее Кенсариновиче по диссертации Орловой Екатерины Алексеевны на тему: «Клинико-экономические основы лекарственного обеспечения и оптимизации фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (организация, должность)	Ученая степень, ученое звание, специальность, по которой защищена диссертация	Основные научные работы
Зырянов Сергей Кенсаринович	1973, Российская Федерация	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы", кафедра общей и клинической фармакологии,	Доктор медицинских наук, профессор 14.00.25 – Фармакология, клиническая фармакология	1. Бронхоэктазы: обзор литературы при подготовке клинических рекомендаций 2024 года / С. Н. Авдеев, Е. И. Кондратьева, Р. С. Козлов [и др.] // Пульмонология. – 2024. – Т. 34, № 2. – С. 158-174. – DOI 10.18093/0869-0189-2024-34-2-158-174. – EDN PKHFLX. 2. Зырянов, С. К. Фармакоэкономический анализ применения фиксированной комбинации титотропия бромидом и олодатерола в качестве поддерживающей терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в Российской Федерации / С. К. Зырянов, И. Н. Дьяков // Фармакоэкономика. Современная

			фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2022. – Т. 15, № 2. – С. 188-198. – DOI 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.144. – EDN MYVIGR.
			3. Ушколова, Е. А. Воспроизведенные препараты: соотношение польза/риск / Е. А. Ушколова, С. К. Зырянов, И. А. Гопиенко // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13, № 6. – С. 98-104. – DOI 10.14412/2074-2711-2021-6-98-104. – EDN TMDORO.
			4. Анализ нежелательных реакций у пожилых пациентов с использованием количественных методов выявления сигналов о безопасности / К. Э. Затолочина, Е. А. Ушколова, А. С. Казаков [и др.] // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2021. – Т. 9, № 3. – С. 144-153. – DOI 10.30895/2312-7821-2021-9-3-144-153. – EDN ZVHPRR.
			5. Концепция контроля хронической обструктивной болезни легких как инструмент принятия решения и оптимизации базисной терапии в реальной клинической практике / С. Н. Авдеев, З. Р. Айсанов, А. С. Белевский [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 1. – С. 89-95. – DOI 10.26442/00403660.2020.01.000489. – EDN NOBFSF.
			6. Распространённость назначений потенциально не рекомендованных лекарственных средств в практике ведения

				пациентов пожилого и старческого возраста / А. Аль-Раджави, С. К. Зырянов, Е. А. Ушкалова [и др.] // Качественная клиническая практика. – 2019. – № 1. – С. 57-65. – DOI 10.24411/2588-0519-2019-10064. – EDN WTAMFE.
--	--	--	--	---

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 (14.00.25 – Фармакология, клиническая фармакология), профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии РУДН

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных

Подпись доктора медицинских наук Зырянова Сергея Кенсариновича удостоверяю:
Ученый секретарь Ученого совета Медицинского института РУДН,
кандидат фармацевтических наук, доцент

«14» февраля 2025 года

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы"
Адрес организации: 117198, Российская Федерация, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
Тел.: +7 (499) 936-87-87
E-mail: rudn@rudn.ru

Официальный сайт: www.rudn.ru

С.К. Зырянов

С.К. Зырянов

Т.В. Максимова

