

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Гавриловой Анны Андреевны «Фармакоэпидемиологическое исследование основных подходов к ведению пациентов с внебольничной пневмонией в амбулаторной практике с анализом структуры назначаемой терапии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв составлен по поручению диссертационного совета ДСУ 208.001.11 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Актуальность проблемы.

Инфекции нижних дыхательных путей являются третьей по значимости причиной смертности в мире, уступая только ишемической болезни сердца и цереброваскулярным заболеваниям, а в странах с низким уровнем доходов – первое место. По данным Всемирной организации здравоохранения: более 3-х миллионов случаев смертельных исходов во всем мире в 2016 году было зарегистрировано от инфекций нижних дыхательных путей, среди которых внебольничная пневмония (ВП) занимала лидирующее место.

Существенны и экономические потери, ассоциированные с ведением больных ВП. Высокие затраты часто обусловлены неблагоприятными исходами для госпитализированных пациентов, причинами для которых часто являются: нерациональная антибиотикотерапия, не соблюдение клинических рекомендаций, и как следствие развитие устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам и присоединение внутрибольничной инфекции; сопровождающееся увеличением потребности в искусственной вентиляции лёгких, подбором более дорогостоящих антибактериальных препаратов, а так же обострением сопутствующих заболеваний. Все это возможно свидетельствует о недостаточной ориентированности врачей в применении клинических рекомендаций по лечению ВП и подходам к назначению антибактериальных препаратов больным с внебольничной пневмонией особенно в амбулаторно-поликлинических условиях. Высокая смертность от ВП и значительные экономические затраты на лечение пациентов свидетельствуют об актуальности проблемы и необходимости дальнейших исследований.

Научная новизна исследования. Гавриловой А.А. впервые проведена оценка знаний и предпочтений врачей терапевтического профиля, и студентов

литературных источника: из них 54 отечественных и 198 зарубежных. Диссертационная работа хорошо спланирована. Все исследования логически связаны между собой. Стил ь изложения четкий. Работа выполнена на современном уровне с использованием адекватных целям и задачам методов. Автореферат содержит все основные положения диссертации

Во введении автор обосновывает актуальность темы, научную новизну и практическую значимость работы, определяет цель и задачи исследования и формулирует основные положения диссертации, выносимые на защиту.

В обзоре литературы диссертант проводит эпидемиологический и фармакоэкономический анализ работ отечественных и зарубежных авторов об особенностях диагностики, тяжести течения, стандартов лечения и смертности от ВП в разных странах мира по данным ВОЗ. Выделены экономические потери, ассоциированные с ведением больных ВП в разных странах мира. Подчеркивается нерациональное проведение антибиотикотерапии, часто не соответствующее клиническим рекомендациям, полипрагмазия все это приводит к росту антибиотикорезистентности, нерентабельному использованию финансовых ресурсов и увеличению экономических затрат. В условиях роста антибиотикорезистентности возрастает необходимость улучшения стандартов назначения антибиотиков.

По данным литературы особенно актуальны вышеперечисленные факторы риска для лиц пожилого возраста. У данной категории пациентов увеличивается риск затяжного течения пневмоний, что сопровождается наиболее высоким показателями летальности и развитием антибиотикорезистентности. Особую роль играет коморбидность и лекарственная терапия хронических заболеваний. Подчеркивается роль в развитии пневмонии приема статинов, ингибиторов протонной помпы (ИПП), блокаторов H₂ рецепторов. ИПП и блокаторы H₂ рецепторов, уменьшение кислотности желудочного сока, приводит к феномену чрезмерного бактериального роста в желудке и ротовой полости, вызывая пневмонию микроаспирационного генеза.

Так же по данным литературы особую роль в развитии ВП играет экологический фактор, воздействие окружающей среды. Загрязнение атмосферного воздуха, связанное с дорожным движением, в результате массивных выбросов оксида азота и твердых частиц с аэродинамическим диаметром ≤ 10 мкм, ассоциируется с развитием пневмонии у детей

Особую проблему представляет эмпирическая антибактериальная терапия (пути введения, длительность антибактериальной терапии, частота и причины госпитализации), подходы к фармакотерапии, подбор антибиотиков

в зависимости от возбудителя. В разных странах предлагаются разные схемы выбора антибактериальных препаратов, особенно при наличии сопутствующей патологии. Отдельным разделом автор выделил новые варианты фармакотерапии ВП, применение новых антибактериальных средств: омадацилин, лефамулин, солитромицин, цефтаролин, немоноксацин и делафлоксацин. Приводятся сравнительные результаты клинических исследований их эффективности и безопасности.

В обзоре литературы автором приводятся данные об особенностях течения и фармакотерапии вирусной пневмонии. В последнее десятилетие отмечается увеличение заболеваемости именно вирусной пневмонией. Показана различная роль в этиологии ВП респираторно синцитиального вируса, аденовируса, вируса парагриппа, человеческого метапневмовируса и особо – коронавируса. Среди всех внебольничных вирусных пневмоний у взрослых на вирусы гриппа типов А и В приходится более 50% случаев. Особенностью этого «обычного» заболевания является его непредсказуемость. Особо подчеркивается этиологическая роль острой вирусной пневмонии у беременных. При новой коронавирусной инфекции (COVID-19), мировое медицинское сообщество пришло к однозначному выводу об отсутствии пользы в использовании антибактериальных препаратов без подтвержденных данных о присоединении бактериальной суперинфекции.

В обзоре проводится анализ подходов к профилактике ВП. Автор считает целесообразным проведение вакцинации с целью предотвращения гриппа, особенно во время беременности. Вакцинация может быть одним из способов предотвращения пневмококковой инфекции у младенцев в течение первых месяцев жизни.

Обзор литературы достаточно полно отражает состояние проблемы изучаемой автором.

В разделе материалы и методы даётся характеристика этапов исследования анонимного проспективного добровольного опроса по оценке знаний и предпочтений среди врачей терапевтического профиля и студентов старших медицинских курсов в вопросах ведения пациентов с ВП. Для проведения исследования был разработан оригинальный опросник, соответствующий актуальным клиническим рекомендациям. Работа проведена в 2 этапа. Первый этап данной части проекта был осуществлен за период 2017-2018, второй – за 2018-2019 учебные годы. За 1 этап получены и проанализированы результаты опроса 588 врачей и 394 студентов-медиков из 14 центров Российской Федерации. В рамках 2 этапа между двумя этапами анкетирования в одном из центров для студентов были проведены

старших медицинских курсов в вопросах ведения пациентов с внебольничной пневмонией с применением анонимного проспективного, добровольного опроса. Для применения метода анонимного анкетирования был разработан оригинальный опросник (под названием «KNOCAP»), соответствующий актуальным клиническим рекомендациям. Определены основные проблемные вопросы, системные ошибки, допускаемые как уже практикующими врачами, так и будущими специалистами в области здравоохранения, с последующим разбором и устранением ошибок. В одном из центров были проведены дополнительные образовательные мероприятия (помимо цикла, предусмотренного образовательной программой, по «клинической фармакологии» и «фармакологии»)

Новизна научных исследований подтверждена запатентованными базами данных: свидетельство о государственной регистрации базы данных №2019622268 от 04 декабря 2019 г. «Внебольничная пневмония: этиология, диагностика и лечение – уровень знаний студентов»; свидетельство о государственной регистрации базы данных №2019622215 от 28 ноября 2019 г. «Внебольничная пневмония: этиология, диагностика и лечение – уровень знаний врачей»; свидетельство о государственной регистрации базы данных №2020620765 от 14 мая 2020 г. «Рациональная антимикробная терапия: оценка уровня знаний врачей»; свидетельство о государственной регистрации базы данных №2020620766 от 14 мая 2020г. «Рациональная антимикробная терапия: оценка уровня знаний студентов». Разработана программа для ЭВМ «Внебольничная пневмония в амбулаторной практике у взрослых», что подтверждается регистрацией государственного свидетельства №2022615503 от 31.03.2022г

Достоверность и обоснованность научных положений не вызывает сомнений. За 4 года Гавриловой А.А. были проанализированы результаты опроса 588 врачей терапевтического профиля и 394 студентов-медиков из 14 центров Российской Федерации, из 2 центров Украины и 1 центра Киргизской Республики. Кроме того в рамках программы «KNOCAP» автором была разработана и проведена образовательная программа с двухэтапным анкетированием, в которой участвовали 114 студентов основной и 91 студент контрольной групп V-VI курсов медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета и Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко, обучающихся по специальностям «Лечебное дело» или «Педиатрия» В дальнейшем на базе одной из поликлиник г. Белгород проведены аналогичные образовательные мероприятия для практикующих врачей.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью компьютера с использованием пакета прикладных программ, принятых при проведении медицинских исследований. Значимость различий фиксировалась при уровне двустороннего $p < 0,05$, при необходимости, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга для множественных сравнений. Для оценки силы связи между категориальными признаками использован критерий V-Крамера.

Результаты работы доложены и обсуждены на различных научных конференциях и конгрессах, в том числе международных. По результатам исследования опубликовано 22 печатные работы, в том числе 16 статей, отражающих основные результаты диссертации, из них: 6 – в изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации; 5 – в журналах, включенных в международную базу Scopus; 5 работ – в иных изданиях.

Составление программы и задач исследования, разработка структуры базы данных, обследования детей, клинико-эпидемиологический и фармако-экономический анализ данных, сбор и статистическая обработка полученных данных осуществлены лично автором.

Значимость полученных результатов для науки и практики. Полученные автором результаты фармакоэпидемиологического исследования позволяют выявить основные ошибки фармакотерапии ВП врачей терапевтического профиля и студентов старших медицинских вузов, повысить качество оказания медицинской помощи и внести коррективы в тактику ведения больных с ВП. Внедрена в клиническую практику программа по оптимизации выбора стартовой антибиотикотерапии ВП, и получены данные которые позволяют развить новое перспективное направление по оптимизации ведения пациентов с ВП, совокупность которых можно квалифицировать как весомое научное вложение в развитии клинической фармакологии.

А.А.Гавриловой установлено, что наличие стажа более 5 лет у врачей не всегда предполагает более высокий уровень в решении вопросов фармакотерапии нетяжелой ВП, особенно у пациентов с наличием или отсутствием факторов риска или сопутствующих заболеваний. Показана необходимость в проведении дополнительных образовательных программ.

Содержание и оформление. Диссертационная работа Гавриловой А.А. изложена на 144 стр. по традиционной схеме и состоит из введения, обзора отечественной и зарубежной литературы, описания материала и методов исследования, результатов и обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Материал содержит 3 таблицы, 41 рисунок. Список литературы включает ссылки на 252

дополнительные образовательные мероприятия (помимо цикла, предусмотренного образовательной программой, по «клинической фармакологии» и «фармакологии»). На базе одной из поликлиник г. Белгород проведены аналогичные образовательные мероприятия для практикующих врачей. В ходе проведения образовательных мероприятий, врачам были предложены способы по оптимизации фармакотерапии ВП. По завершении была проведена оценка уровня знаний.

Результаты собственных исследований приведены в 3 главе. В главе 3 имеется несколько разделов.

В первом разделе главы представлены результаты фармакоэпидемиологического исследования по ведению пациентов с внебольничной пневмонией. Даны результаты анкетирования 588 врачей терапевтического профиля регионов России, Украины, Кыргызстана. Авторами было установлено, что не на все вопросы анкеты врачи давали правильные ответы. Минимальный уровень правильных ответов (от полного отсутствия правильного ответа до 68%) был получен на вопросы: № 13 - фармакотерапия нетяжелой ВП у пациентов с наличием факторов риска и/или сопутствующих заболеваний – 24,2%; №7 - оптимальные сроки повторного рентгенологического исследования при условии положительной клинической картины – менее 28,9%; № 12 - схема лечения пациента ВП при отсутствии факторов риска и/или сопутствующих заболеваний – 27,0%. Максимальный средний уровень правильных ответов (от 20% до 100%) приходился на вопросы № 3 основные методы профилактики ВП – 84,1%; № 8 - причины задержки начала антимикробной терапии – 84,0%; № 6 условия неточного диагноза В – 61,3%. Аналогичные результаты были получены при анкетировании 394 студентов старших курсов 6 медицинских ВУЗов. Первый вопрос анкеты был направлен на определение ориентированности респондентов в использовании актуальных нормативных документов (приказ, стандарт, руководство или лечу исходя из личного опыта). На вопрос об основных возбудителях ВП – правильно ответили только 40,5% врачей и 33,5% студентов. На вопрос о профилактике внебольничной пневмонии правильно ответили 76,9% врачей и 63,7% студентов. На вопрос выбора основного диагностического признака при осмотре пациента с внебольничной пневмонии большинство с врачей и студентов ответили неверно. О причинах неточного диагноза внебольничной пневмонии правильно ответили более половины врачей. Тогда как о сроках повторного рентгена большинство (более 70%) врачей и студентов ответили неверно. Большинство врачей правильно назвали и причины задержки начала фармакотерапии при подтвержденном диагнозе внебольничной пневмонии. Критерии отмены

антибиотикотерапии правильно назвать смогли только около половины врачей и только около 50% знают о ступенчатой терапии.

На вопросы по выбору антибактериальной терапии при ВП по результатам опроса только около 10% дали правильные ответы. Выявлено значимое несоответствие имеющихся знаний респондентов актуальным клиническим рекомендациям по ВП. Кроме того, А.А.Гавриловой установлено, что и студенты старших медицинских курсов, и врачи терапевтического профиля, вне зависимости от имеющего у них стажа практической деятельности, нуждаются в проведении дополнительных образовательных мероприятий для коррекции допущенных ошибок фармакотерапии по итогам настоящего ФЭИ.

Во 2 разделе главы проведен анализ соответствия фармакотерапии внебольничной пневмонии клиническим рекомендациям. Автором были рассмотрены две когорты больных: первая – пациенты с нетяжелой ВП и отсутствием факторов риска и/или сопутствующих заболеваний, вторая – с наличием факторов риска и/или имеющих коморбидный фон (истощение, наркомания, хронический алкоголизм, сахарный диабет, ХОБЛ, застойная сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, цирроз печени) и/или для пациентов, принимавших за последние 3 месяца системные АМП два и более дней. Проанализированы 242 протокола. По итогам исследования, лишь 75 пациентов (30,9%) получали лечение и диагностические обследования, соответствующие клиническим рекомендациям, 167 (69,1%) – не соответствующие в той или иной мере.

Наибольшее количество неправильных ответов, как у врачей терапевтического профиля, так и студентов было допущено в вопросах фармакотерапии нетяжелой ВП у пациентов с наличием факторов риска и/или сопутствующих заболеваний. Для большинства пациентов фармакотерапия была назначена не корректно, были назначены цефалоспорины (в/в или в/м) в 56,8% пациентам с отсутствием факторов риска, и в 80% случаев с наличием факторов риска или сопутствующих заболеваний. При этом зависимости между стажем работы специалиста и правильностью назначенного им лечения выявлено не было.

В третьей части экспериментального исследования с врачами были проведены образовательные мероприятия, в ходе которых врачам (аналогично со студентами) были предложены способы оптимизации фармакотерапии ВП: изучение клинических рекомендаций; разбор выявленных ошибок; программа поддержки принятия врачебных решений «Внебольничная пневмония в амбулаторной практике»; внедрены в работу шкалы (PSI, CURB-65) и/или алгоритмы для оценки тяжести и выбора корректной эмпирической АМТ из существующих клинических рекомендаций; обсуждение ситуационных задач

для понимания практической значимости настоящего обучения и максимального вовлечения специалистов в данный процесс. При повторном тестировании после обучения наблюдался статистически значимый прирост уровня знаний по отдельным вопросам анкеты как среди врачей (с 31,6% до 70,7%); так и среди студентов (с 66,4% до 97,45%), что свидетельствует о неоспоримой пользе проведения образовательных мероприятий с практической точки зрения. Наибольшее количество неправильных ответов у врачей терапевтического профиля было допущено в вопросах фармакотерапии нетяжелой ВП у пациентов с наличием факторов риска и/или сопутствующих заболеваний

Полученные автором результаты свидетельствуют о целесообразности проведения обучающих программ, внедрения в работу шкал и/или алгоритмов, программ поддержки принятия решений, соответствующих клиническим рекомендациям, однако повторного проведения образовательных программ не было. Кроме того, по мнению автора, количество часов для практического опыта у современных студентов медицинских вузов, крайне мало, и это может являться причиной недостаточной их осведомленности в некоторых фундаментальных вопросах по ведению пациентов с ВП.

В заключении диссертант проводит сравнительный анализ результатов, полученных при проведении данного фармакоэпидемиологического исследования с результатами исследований других авторов как отечественных, так и зарубежных. В 2009-2010 гг и 2014-2015 гг были проведены фармакоэкономические исследования в Ростове-на-Дону, но без внедрения обучающих методик. В 2018 г в Москве и Краснодарском крае исследование проведено с внедрением образовательных мероприятий в области рациональной АМТ. Оценивали исходный уровень знаний в области клинической фармакологии антибактериальных препаратов, микробиологии, и на 2 этапе эффективность образовательных мероприятий в области рациональной АМТ. Если в Ростове-на-Дону была получена незначительная положительная динамика знаний участковых педиатров в вопросах антибактериальной терапии ВП, то в Москве и Краснодарском крае количество правильных ответов увеличилось до 86%, таким образом, подчеркивается значимость образовательных программ для врачей. Автором проведено сравнение отечественных и аналогичных зарубежных фармакоэпидемиологических исследований (Индии, университета Хопкинса, Вашингтонского университета и др.). По данным зарубежных авторов средний уровень правильности знаний респондентов составил 51%, причем только треть респондентов считали себя подготовленными в фундаментальных принципах применения противомикробных препаратов.

Гавриловой А.А. проанализирована эффективность новых антибактериальных (омадацилин, лефамулин, солитромицин, цефтаролин, немоноксацин и делафлоксацин) и противовирусных средств при ВП.

Таким образом, тема диссертационного исследования является актуальной проблемой современной медицины и состоит из целого ряда эпидемиологических, клинических, клинико-фармакологических и социальных аспектов. Автор также подчеркивает, что крайне важно актуализировать проблему ещё на этапе обучения, чтобы будущие врачи понимали ценность знаний в области клинической фармакологии

Сделанные автором выводы достаточно клинически обоснованы, логически вытекают из существа исследования, соответствуют поставленным задачам и не вызывают принципиальных возражений. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Практические рекомендации адресованы пульмонологам, клиническим фармакологам, терапевтам и другим специалистам здравоохранения и полностью основываются на данных диссертационного исследования.

Диссертация представляет собой завершённое научное исследование, оформлена в соответствии с современными требованиями, хорошо иллюстрирована, написана литературным языком. Принципиальных возражений по написанию и содержанию диссертации нет, однако имеется несколько замечаний, на которые хотелось получить разъяснение:

1. В обзоре литературы: а) при написании режима назначения антибактериальных средств: амоксициллин по 1 грамму 3 раза в день; амоксициллин/клавуланат 2 г/125 мг 2 раза в день или 500 мг/125 мг 3 раза в день или 875 мг/125 мг 2 раза в день; цефподоксим 200 мг 2 раза в день или цефуроксим 500 мг 2 раза в день, тогда как антибактериальные препараты назначаются в суточном режиме.
2. Недостаточно проанализированы работы отечественных ученых по ВП. Из 252 источников литературы только 54 принадлежат отечественным ученым, 27 из которых принадлежат авторам данного исследования. Создается впечатление, что ВП не является проблемой для России и отечественные пульмонологи не уделяют достаточного внимания данной проблеме. Однако низкий уровень оказания помощи пациентам с ВП автором отмечен в 14 регионах России, в которых был проведен анализ медицинских карт и образовательные мероприятия с врачами и со студентами. Не ясно, общался ли диссертант с главными внештатными специалистами пульмонологами данных регионов? Если нет, то почему? По моему мнению, именно они должны знать о результатах исследования в

регионе. Все главные внештатные специалисты регионов, как правило, раз в год проводят созвездание по своей специальности, где обсуждают основные проблемы в регионе. Последняя профильная комиссия МЗ РФ по пульмонологии проводилась 25.10.2021 г., с участием всех внештатных специалистов пульмонологов регионов.

3. По результатам исследования Гаврилова А.А. отмечает неоспоримую пользу проведения образовательных мероприятий с практической точки зрения. Однако % улучшения качества ответов был незначителен. Вероятно, следовало более четко проанализировать причины низких результатов со стороны врачей и студентов и провести обучение повторно, оценить сами образовательные программы, обсудив их с ведущими пульмонологами регионов или зав. кафедрами пульмонологии ВУЗов. Повторное проведение обучения повысило бы уверенность в пользе проведения образовательных программ.

Сделанные замечания не имеют принципиального значения и не умоляют достоинств диссертационного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Гавриловой Анны Андреевны «Фармакоэпидемиологическое исследование основных подходов к ведению пациентов с внебольничной пневмонией в амбулаторной практике с анализом структуры назначаемой терапии, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором решена важная научно-практическая задача, а именно, автором впервые был разработан оригинальный опросник, соответствующий актуальным клиническим рекомендациям и проведен анонимный проспективный с добровольным участием опрос («KNOCAP») с оценкой знаний и предпочтений врачей терапевтического профиля, и студентов старших медицинских курсов в вопросах ведения пациентов с внебольничной пневмонией.

Автором определены основные проблемные вопросы, системные ошибки, допускаемые как практикующими врачами, так и будущими специалистами области здравоохранения (студентами старших курсов) с последующим разбором и устранением. Разработана программа поддержки принятия врачебных решений «Внебольничная пневмония в амбулаторной практике у взрослых», оптимизирующая выбор стартовой антибиотикотерапии ВП для врачей первичного звена в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями, проведены образовательные курсы

По актуальности, новизне, объему проведенных исследований, научно-практической значимости диссертационная работа Гавриловой Анны Андреевны соответствует требованиям п. 16 «Положения о присуждении учёных степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», утвержденным приказом ректора от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор Гаврилова Анна Андреевна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.


Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, профессор, врач клинический фармаколог отделения клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Главный внештатный специалист по клинической фармакологии Северо-Западного федерального округа Министерства здравоохранения Российской Федерации

Доктор медицинских наук, (14.03.06)

профессор..........Бурбелло Александра Тимофеевна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Бурбелло А.Т. заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава
России, доктор медицинских наук,

доцент.......... Трофимов Евгений Александрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский
университет им. И.И. Мечникова» Министерства Здравоохранения
Российской Федерации (ФГБОУ ВО СЗГМУ им.И.И. Мечникова Минздрава
России)

Адрес: 191015, Санкт-Петербург, ул Кирочная, д.41

01.09.2022г

Тел.: 8 (812)303-50-00

E-mail: rectorat@szgmu.ru