

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук (14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология), профессора, заведующего кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Колбина Алексея Сергеевича на диссертацию Усачевой Натальи Эдуардовны «Фармакоэкономическая оценка эффективности превентивной химиотерапии детей из групп высокого риска заболевания туберкулезом», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

### Актуальность темы исследования

В настоящее время в России отмечается стабилизация эпидемиологической обстановки по туберкулезу (ТБ) среди детского населения. Однако, обостряется проблема множественной и широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ). Ежегодно число детей, инфицированных резистентными штаммами возбудителя, растет. Виной этому являются очаги туберкулезной инфекции, в которых дети находятся в контакте с больным, выделяющим устойчивые штаммы МБТ.

Борьба с распространением ТБ с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя предполагает проведение мероприятий, направленных на профилактику заболевания. Одним из главных инструментов противотуберкулезной помощи является назначение превентивной химиотерапии. Ее отсутствие, равно как и ее низкая эффективность, может стать причиной развития локальных активных форм ТБ, в том числе с лекарственной устойчивостью возбудителя. В рамках превентивной химиотерапии детям

назначают схемы, в структуре которых представлены противотуберкулезные препараты (ПТП) основного ряда (изониазид, пиразинамид, рифампицин, этамбутол). Однако, действующие режимы не учитывают спектр устойчивости МБТ у источника инфекции, с которым ребенок находился в контакте. Неэффективная превентивная химиотерапия влечет не только отрицательные клинические последствия, но и наносит экономический ущерб системе здравоохранения. Лечение одного пациента с локальными активными формами туберкулеза, в том числе с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, обходится в среднем около 500 000 тыс. руб.

В связи с изложенным требуется комплексная оценка эффективности существующих подходов к профилактике ТБ у детей из групп высокого риска, результатом которой станет разработка оптимальных подходов к профилактике заболевания. Это позволит предотвратить рост заболеваемости и смертности от ТБ, что в свою очередь обеспечит рациональное и более эффективное расходование бюджетных средств.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа Усачевой Н.Э. выполнена на высоком, отвечающем современным требованиям, методическом уровне.

Автор самостоятельно провела анализ федерального и регионального рынков ПТП, ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ 256 источников медицинской информации о детях, состоявших под диспансерным наблюдением по поводу туберкулезной инфекции, определила экономическую эффективность превентивной химиотерапии в выделенных группах риска. Многолетний период исследования (2015-2019 гг.) подтверждает обоснованность сформулированных в диссертационной работе положений, выводов и рекомендаций.

Диссертационное исследование проведено в рамках этических норм и не содержит информации, раскрывающей личность пациентов. Полученные данные были подвергнуты статистической обработке, в результате которой была подтверждена их надежность. Полученные выводы и практические рекомендации



соответствуют поставленной цели и выделенным задачам настоящего исследования.

### **Достоверность и научная новизна диссертационного исследования**

Для оценки клинической эффективности превентивного лечения были выбраны оптимальные критерии: размер папулы на введение аллергена туберкулезного рекомбинантного (в динамике) и число детей в группе, которые заболели ТБ после превентивного лечения. Фармакоэкономическая оценка режимов превентивной химиотерапии подразумевала расчет прямых медицинских затрат, что является рациональным. Информация по ценам на лекарственные препараты и медицинские услуги извлекалась из достоверных источников. Для определения статистической значимости были рассчитаны непараметрические критерии (критерий Манна-Уитни).

В представленном диссертационном исследовании впервые изучены структурные изменения фармацевтического рынка ПТП, разрешенных к применению на территории РФ, в период внесения поправок в федеральное законодательство, затрагивающее оказание медицинской помощи пациентам с туберкулезной инфекцией. Отмечено увеличение номенклатуры ПТП с 2015 по 2019 гг. на 28,3%, в том числе для лечения ТБ с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

Автором проведен функционально-стоимостный анализ ассортимента ПТП, закупаемых ОГБУЗ «Смоленский областной противотуберкулезный клинический диспансер» в период с 2015 по 2019 гг. В результате изучены особенности регионального фармацевтического рынка ПТП. Установлено, что наибольший удельный вес в объеме закупок занимали ПТП резервных рядов.

Впервые проанализирована структура врачебных назначений в рамках превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска, находившихся под диспансерным наблюдением в ОГБУЗ «Смоленский областной противотуберкулезный клинический диспансер» в период с 2015 по 2019 гг. Выявлено, что превентивную химиотерапию в большинстве случаев проводили двумя ПТП первого ряда (изониазид и пиразинамид): 90,9% у детей из

контакта и 60,4% у детей без установленного контакта. Эффективность превентивной химиотерапии детей из контакта в зависимости от режима находилась в пределах 0,80-0,82 (отношение не заболевших туберкулезом детей к количеству детей в группе наблюдения), у детей без установленного контакта – в пределах 0,93-0,95.

Впервые определены и рассчитаны прямые затраты на превентивную химиотерапию туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска. Для детей из контакта они составили в расчете на 1 ребенка: при режиме с 1 ПТП – 102 277,4 руб.; при режиме с 2 ПТП – 101 018,9 руб. Для детей без установленного контакта: при режиме с 1 ПТП – 20 584,9 руб.; при режиме с 2 ПТП – 98 439,5 руб. Рассчитаны дополнительные затраты, пошедшие на химиотерапию активного ТБ у детей из групп риска, в случае неэффективного превентивного лечения. Они существенно выше для детей из установленного контакта с больным ТБ, особенно после превентивного лечения 1 ПТП: на 1 ребенка из контакта – 241 638,1 руб.; на 1 ребенка без установленного контакта – 126 877,3 руб. После превентивной химиотерапии 2 ПТП затраты на лечение туберкулеза составили: для 1 ребенка из контакта – 181 932,2 руб.; для 1 ребенка без установленного контакта – 126 454,0 руб.

Впервые представлена оценка эффективности режимов превентивной химиотерапии детей из групп высокого риска с использованием методов фармакоэкономического анализа. По коэффициенту «затраты-эффективность» наиболее предпочтительным оказался режим превентивной фармакотерапии ТБ у детей без установленного контакта с использованием 2 ПТП (241 820,9 руб.). Наиболее затратным и наименее эффективным – режим с 1 ПТП у детей из установленного контакта с больным ТБ (429 894,4 руб.).

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

Результаты подробного изучения существующих подходов к превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска, полученные автором в условиях реальной клинической практики, позволяют объективно оценить эффективность проводимых мероприятий и методически



обосновать пути их оптимизации с учетом особенностей отдельного субъекта Российской Федерации.

Внедрение основных положений и выводов диссертации в учебный процесс кафедры фтизиопульмонологии, кафедры фармакологии, кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, а также в лечебный процесс ОГБУЗ «Смоленский областной противотуберкулезный клинический диспансер» (акты внедрения от 22 марта 2022 г.) подтверждает большое теоретическое и практическое значение данного исследования.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертационное исследование Усачевой Н.Э., описывающее фармакоэкономическую эффективность режимов превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции, назначаемых детям из групп высокого риска, соответствует формуле специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (фармацевтические науки) и областям исследований: п. № 16 – «Изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний путем проведения ретроспективных и проспективных фармакоэпидемиологических исследований»; п. № 17 – «Фармакоэкономические исследования стоимости различных лечебных и профилактических режимов назначения лекарственных средств»; п. № 18 – «Разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом их индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности)».

### **Полнота освещения результатов диссертации в печати**

По результатам диссертационного исследования автором было опубликовано 10 печатных работ, в том числе научных статей в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук – 4; статей в изданиях индексируемых в международной базе

данных Scopus – 2. Публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций – 4 (из них 2 в зарубежной конференции).

### **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертационное исследование имеет стандартную структуру, включающую введение, обзор литературы, изложение материалов и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов и заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы и приложение. Научная работа изложена на 111 страницах машинописного текста и иллюстрирована 21 рисунком и 14 таблицами. Список литературы включает 146 источников, в том числе 80 на русском языке и 66 на английском.

Во введении обозначена актуальность исследования, сформулирована цель и поставлены задачи исследования. Отмечена научная новизна и практическая значимость диссертационной работы, представлены положения, выносимые на защиту.

В первой главе «Современные аспекты туберкулезной инфекции у детей в Российской Федерации» представлен анализ научных публикаций, затрагивающих существующие подходы к ведению пациентов с туберкулезной инфекцией, в том числе среди детского населения. Продемонстрированы различные подходы к оказанию противотуберкулезной помощи как в мире, так и в России. В отдельных подглавах рассматриваются аспекты, касающиеся особенностей эпидемиологии туберкулезной инфекции у детей, скрининга детского населения на туберкулезную инфекцию, современные подходы к фармакотерапии (в том числе превентивной химиотерапии) заболевания у детей, а также особенности проведения фармакоэкономических исследований в области фтизиатрии.

Вторая глава «Материалы и методы исследования» подробно описывает материалы, используемые в ходе исследования, источники и методы их получения. В качестве источников получения общей информации использованы международные базы данных научных исследований (библиографические и реферативные базы данных – Scopus, PubMed, Cochrane, Google Scholar, MedlinePlus, Elibrary.ru. Стоит отметить, что в своей работе автор ссылается на



результаты метаанализов и систематических анализов, обладающих высоким уровнем доказательности.

В третьей главе «Анализ структуры федерального и регионального фармацевтических рынков противотуберкулезных препаратов» представлены результаты собственного исследования автора. Изучена структура федерального фармацевтического рынка ПТП в динамике (2015-2019 гг.). Выявлены значительные изменения в ассортименте препаратов, используемых для профилактики и лечения ТБ. Отмечено увеличение товарных позиций, применяемых для лечения туберкулезной инфекции с лекарственной устойчивостью возбудителя, что объясняется сложной эпидемиологической обстановкой по инфицированию резистентными штаммами МБТ, описанной в первой главе. Автор выделяет важную проблему лекарственного обеспечения детей с туберкулезной инфекцией – отсутствие лекарственных форм и дозировок, рекомендованных к применению в педиатрии.

Анализ регионального сегмента рынка ПТП также выполнен за ряд лет (2015 г., 2016 г., 2017 г.). В структуре препаратов, закупаемых Смоленским регионом, представлены все группы, рекомендованные к назначению в России. Ассортимент закупаемых препаратов отвечает эпидемиологическим особенностям региона.

Четвертая глава «Фармакоэпидемиологический анализ эффективности превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска» описывает результаты исследования реальной клинической практики ведения детей с туберкулезной инфекцией на уровне Смоленского региона. Автор отмечает, что превентивное лечение в подавляющем большинстве случаев проводили режимом с 2 ПТП первого ряда (изониазид и пипразинамид). Выбор схемы превентивной химиотерапии происходил без учета спектра чувствительности возбудителя в очаге заражения. Автор выдвигает предположение, что неэффективная превентивная химиотерапия, не учитывающая фактор риска, могла стать причиной развития ТБ у большего числа детей именно

из контакта с источником инфекции, по сравнению с детьми без установленного контакта.

В пятой главе «Фармакоэкономический анализ применения режимов превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска» поэтапно выполнена экономическая оценка эффективности режимов превентивной химиотерапии у детей из разных групп риска заболевания туберкулезом. Автором получены данные, свидетельствующие, что прямые медицинские затраты на превентивную химиотерапию туберкулезной инфекции одного ребенка из группы с установленным контактом (затраты на фармакотерапию, диагностические исследования, визиты к врачу, госпитализацию) выше, чем для ребенка без установленного контакта. Дополнительно были посчитаны затраты на химиотерапию ТБ в случае неэффективного превентивного лечения. Автор выявил, что назначение режима превентивной химиотерапии с одним ПТП детям из установленного контакта с источником инфекции обходится системе здравоохранения в 2,3 раза дороже, чем назначение этого же режима детям без установленного контакта. Завершающим этапом фармакоэкономического анализа стал расчет критерия «затраты – эффективность» и анализ чувствительности. Обнаружено, что превентивная химиотерапия 1 ребенка из установленного контакта, вне зависимости от выбранного режима, с учетом клинической эффективности оказалась более дорогостоящей: в 2,8 раз при назначении монотерапии изониазидом и в 1,4 раза при применении комбинации изониазида и пиразинамида, по сравнению с аналогичными показателями у детей в группе без установленного контакта.

В результате проведенной работы была достигнута цель исследования – выполнена оценка эффективности режимов превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска в Смоленской области на основании фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализов.



## **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат диссертации в полной мере передает ее содержание и включает все разделы рукописи.

### **Замечания по диссертационной работе**

Представленная диссертационная работа не имеет принципиальных замечаний. При этом, она не лишена некоторых недостатков, впрочем, не убавляющих ее высокую теоретическую и практическую значимость.

При знакомстве с диссертацией к автору возникли следующие вопросы:

1. Почему в качестве одного из критериев эффективности превентивной химиотерапии был выбран размер папулы на введение именно аллергена туберкулезного рекомбинантного? Пояснить возможность использования других критериев.
2. Какие альтернативные режимы превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции оценивались с клинической и экономической точки зрения другими авторами и насколько полученные результаты применимы в России?
3. В одном из выводов сказано, что нет противотуберкулезных препаратов в лекарственных формах, рекомендованных/удобных к применению у детей. Какие это могут быть лекарственные формы и имеются ли они на мировом фармацевтическом рынке?

### **Заключение**

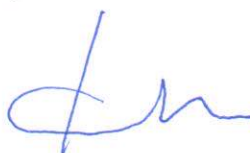
Таким образом, диссертационная работа Усачевой Натальи Эдуардовны на тему: «Фармакоэкономическая оценка эффективности превентивной химиотерапии детей из групп высокого риска заболевания туберкулезом», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи – выполнена оценка эффективности и рациональности используемых режимов превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у

детей из групп высокого риска, имеющей существенное значение для фармакологии, клинической фармакологии, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Усачева Наталья Эдуардовна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности – 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (шифр специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология), профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

29.08.2022



Колбин Алексей Сергеевич

Подпись д.м.н., профессора А.С. Колбина заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО ПСПбГМУ

им. И.П.Павлова Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор



Беженарь Виталий Федорович

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России:

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8,

тел.: +7 (812) 338 66 85

E-mail: alex.kolbin@mail.ru