

## ОТЗЫВ

**официального оппонента на диссертационную работу Гудилиной Надежды Александровны на тему: «Разработка методического подхода по рациональному выбору и назначению антиретровирусных препаратов с использованием информационных технологий», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.03 - организация фармацевтического дела в Диссертационный Совет Д 208.068.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Актуальность темы диссертационного исследования подтверждается тем, число ВИЧ-инфицированных пациентов продолжает увеличиваться, а синдром приобретенного иммунодефицита человека остается одной из причин преждевременной смертности во всем мире. Одной из проблем лекарственной терапии ВИЧ/СПИД являются изменения, вносимые в стартовые схемы антиретровирусной терапии (АРТ), которые являются не всегда достаточно обоснованными с точки зрения рациональности, безопасности и, как следствие, экономических аспектов. Поскольку система лекарственного обеспечения ВИЧ-инфицированных пациентов требует значительных финансовых ресурсов, необходимы исследования по анализу структур назначаемых схем АРТ, оценке причин их изменения и возможностей их оптимизации с использованием ресурсосберегающих технологий и актуальных методов исследования. Своевременность проведенного исследования обусловлена также тем, что в настоящее время национальные регулирующие органы Российской Федерации в сфере здравоохранения и обращения лекарственных средств (ЛС) уделяют особое внимание вопросам достижения адекватного уровня лекарственного обеспечения населения в связи с негативной демографической ситуацией,

характеризующейся старением населения, высоким уровнем смертности, ростом заболеваемости населения.

Следует подчеркнуть, что до настоящего времени комплексных исследований, посвященных разработке организационных и информационных технологий для совершенствования оказания лекарственной помощи ВИЧ-инфицированным относительно оптимизации выбора и назначения АРТ на основе принципов рационального использования ЛС не проводилось.

Таким образом, диссертация Гудиной Н.А., посвященная разработке методического подхода по рациональному выбору антиретровирусных препаратов (АРВП) для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов, выполнена на актуальную тему.

**Целью диссертационного исследования** явились обоснование и разработка методического подхода по рациональному выбору и назначению АРВП с использованием информационных технологий, направленного на оптимизацию лекарственного обеспечения ВИЧ-инфицированных пациентов.

Для достижения поставленной цели были определены пять задач, которые последовательно решены, и результаты в полном объеме отражены в выводах по главам и общем заключении.

Диссертационное исследование выполнено на материалах медицинских организаций Пермского края, материалах анкетирования медицинских специалистов и экспертов относительно медицинской и лекарственной помощи ВИЧ-инфицированным пациентам. В ходе выполнения работы также были проанализированы и систематизированы регламентирующие документы и рекомендации ВОЗ и РФ о ВИЧ-инфекции и подходах к проведению АРТ, данные официальной статистики о ВИЧ-инфекции и социально-экономических показателях, данные о медико-социальном портрете ВИЧ-инфицированного пациента, а также инструкции по



медицинскому применению ЛП и типовые клинико-фармакологические статьи АРВП.

**Научная новизна исследования** состоит в обосновании методического подхода к рациональному выбору и назначению АРВП, включающего: установление перечня АРВП, зарегистрированных на территории РФ, и выявление количества комбинаций АРВП, потенциально возможных для выбора и назначения; формирование перечня параметров ВИЧ-инфицированного пациента и АРВП и их комбинаций, имеющих наибольшее значение при выборе эффективной и безопасной АРТ; определение классов АРВП для проведения рациональной АРТ; формирование критериев для оценки эффективности и безопасности АРВП и их комбинаций.

Удачно использованы методы контент-анализа, сравнительного и единовременного анализа, обобщения и группировки. Посредством них установлены наиболее безопасные комбинации АРВП, имеющие наименьшее количество одинаковых показателей КЛД, на которые одновременно оказывают влияние все АРВП из комбинации и общее количество показателей КЛД, а также наименьшее количество одинаковых НПР, которыми характеризуются все АРВП из комбинации, и общее количество НПР, которым характеризуется комбинация АРВП в целом.

Впервые сформулирован алгоритм проведения рационального выбора и назначения комбинации АРВП, положенный в основу методологии разработки автоматизированной информационной системы (АИС) «АнтиВИЧ-1», которая представляет собой систему поддержки принятия решений по выбору и назначению АРВП для конкретного ВИЧ-инфицированного пациента с учетом критериев эффективности и безопасности и электронный информационный источник о АРВП и их комбинациях для получения специалистами объективных и достоверных сведений об этих препаратах и их комбинациях вне связи с пациентом.

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

На основании проведенных исследований, Гудилиной Н.А., сформулированы основные критерии рациональности комбинации АРВП, организационные шаги, критерии оценки эффективности и безопасности АРВП и алгоритм проведения рационального выбора и назначения комбинаций АРВП. Все это позволяет моделировать информационные и организационные технологии, направленные на осуществление рационального выбора и назначения наиболее эффективной и безопасной комбинации АРВП для ВИЧ-инфицированного пациента. Данное положение подтверждает значимость полученных результатов для медицинского и фармацевтического научного знания.

На основании проведенных исследований Гудилиной Н.А. разработаны и внедрены в практику здравоохранения и учебный процесс автоматизированную информационную систему «АнтиВИЧ-1»; учебно-методическое пособие «Рациональное применение антиретровирусных препаратов: подходы и предложения»; дополнительная профессиональная программа повышения квалификации непрерывного образования «Рациональный выбор и назначение лекарственных средств (на примере антиретровирусных препаратов)»; методические рекомендации по разработке рационального перечня антиретровирусных препаратов для оказания лекарственной помощи ВИЧ-инфицированным пациентам для медицинских и фармацевтических специалистов. Все это способно повысить качество оказания медицинской помощи ВИЧ-инфицированным пациентам, также усовершенствовать знания специалистов в плане выбора и назначения АРВП.

### **Характеристика диссертации.**

Диссертационная работа имеет традиционное построение и состоит из введения, 4 глав, включающих характеристику современного состояния



проблемы ВИЧ-инфекции и основных направлений организации медицинской и лекарственной помощи, а также заключения и списка литературы. Текст диссертации изложен на 186 страницах компьютерного текста, содержит 29 рисунков и 31 таблицу. Библиографический указатель включает 185 источников литературы, в том числе - 27 на иностранном языке.

Таким образом, диссертационная работа Н.А. Гудиловой по своему оформлению отвечает установленным требованиям.

**Во введении** диссертантом обоснована актуальность темы; показана степень ее разработанности; указаны цель и задачи исследования; объекты, материалы и методы исследования; приведены: научная новизна, практическая значимость и степень внедрения в практику результатов исследования, положения, выносимые на защиту; изложены степень достоверности и апробации результатов, включая данные об опубликованных научных работах и конференциях, где они были доложены.

Введение написано логично, емко и отражает сущность диссертационной работы.

**В первой главе** «Современное состояние проблемы ВИЧ-инфекции и основные направления организации медицинской и лекарственной помощи ВИЧ-инфицированным пациентам» представлены данные литературных источников относительно распространения и особенностей течения ВИЧ-инфекции в мире, РФ и Пермском крае, описаны государственная политика, современные отечественные исследования и перспективные направления в сфере предупреждения ВИЧ-инфекции и организации медицинской и лекарственной помощи ВИЧ-инфицированным. Представленный обзор литературы свидетельствует о хорошей ориентации автора в современной научной литературе по специальности и по исследуемой проблеме.

**Во второй главе** «Обоснование и разработка методологии исследования» подробно представлена методология исследования, включая описание эмпирической базы исследования, непосредственно содержания исследования и используемых методов. Методология включала в себя изучение перечня АРВП, зарегистрированных в РФ (диссертантом проведено определение потенциально возможных комбинаций АРВП); изучение медико-социального портрета ВИЧ-инфицированного пациента (1345 пациентов); проведение менеджмент–аудита реальной практики назначений терапии ВИЧ-инфицированным пациентам (изучено 599 медицинских карт при достаточности выборки в 357 медицинских карт); изучение информированности специалистов по вопросам рациональности назначаемой АРТ; экспертную оценку параметров пациента, свойств и характеристик АРВП и их комбинаций; анализ информации о свойствах и эффектах АРВП в соответствии с официальными источниками.

**В третьей главе** «Изучение процесса оказания лекарственной помощи ВИЧ-инфицированным пациентам» представлены результаты изучения АРВП, зарегистрированных в РФ, потенциальных возможностей проведения АРТ. Установлено, что в Государственном реестре ЛС зарегистрировано 33 АРВП из всех существующих 6 классов АРВП: из них 25 монокомпонентных и 8 комплексных (двух- и трехкомпонентных) лекарственных препаратов (по состоянию на дату обращения диссертантом 08.01.2017 г.), что соответствуют 110 торговых наименований. Выявлено, что с учетом лекарственных форм, существующих дозировок и фасовок зарегистрировано 535 лекарственных препаратов. На основании методов комбинаторики по определению числа сочетаний без повторений установлено, что количество всевозможных комбинаций АРВП, состоящих из 3 или 4 АРВП в рамках перечня АРВП, зарегистрированных на территории РФ, составляет 14950. Количество всевозможных комбинаций в соответствии с рекомендациями ВОЗ и РФ в части комбинаций классов АРВП составляет 1120 и 1428,



соответственно. В главе приведена характеристика медико-социального портрета ВИЧ-инфицированного; результаты менеджмент–аудита реальной практики назначений терапии ВИЧ-инфицированным; информированности специалистов по вопросам рациональности назначаемой АРТ; результаты экспертной оценки параметров ВИЧ-инфицированного, свойств и характеристик АРВП и их комбинаций, а также описана разработка критериев оценки безопасности АРВП и их комбинаций. Все результаты подкреплены расчетами. Приведение в тексте формульного аппарата достаточно для проверки достоверности полученных результатов.

**В четвертой главе** «Разработка предложений и информационных технологий по рациональному выбору и назначению антиретровирусных препаратов для оптимизации лекарственного обеспечения ВИЧ-инфицированных пациентов» диссертантом сформулированы предложения по рациональному выбору и назначению АРВП для оптимизации лекарственного обеспечения ВИЧ-инфицированных, в том числе предложения по оптимизации процесса выбора и назначения АРВП, по обучающим технологиям и повышению информированности специалистов в вопросах выбора и назначения АРВП их комбинаций. Подробно приведена методология разработки автоматизированной информационной системы «АнтиВИЧ-1» для оптимизации выбора и назначения АРВП ВИЧ-инфицированным пациентам.

**Заключение** четко сформулировано и отражает поставленные цель и задачи исследования.

Следует отметить, что настоящее исследование имеет завершённый вид, в котором в полном объеме и на достаточно высоком научно-методическом уровне решены задачи, и осуществлен комплексный подход к проведению научного исследования.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений диссертационного исследования не вызывает сомнения, так как базируется на обширном фактическом материале. Обработка материалов осуществлена с помощью современных методов и технологий, что подтверждает их надежность.

Текст автореферата полностью соответствует содержанию диссертации.

По результатам проведенного исследования опубликовано 11 печатных работ, в том числе 7 – в перечне изданий, рекомендованных ВАК, РИНЦ, 2 из которых в журналах, входящих в базы цитирования SCOPUS, и 1 – в журнале, входящем в базы цитирования Web of Science.

Результаты проведенного исследования были доложены на различных конференциях в течение 2016 – 2018 гг., что подтверждает достаточно широкую апробацию работы.

### **Замечания по оформлению и содержанию работы**

Диссертационная работа Гудиловой Н.А. имеет традиционную форму построения, хорошо структурирована и оформлена с использованием современной компьютерной графики. Работа написана хорошим литературным языком, легко и с интересом читается.

В процессе анализа диссертационной работы возникли следующие **замечания и вопросы:**

1. В ходе выполнения исследования было сформировано 8 кластеров по распространенности заболевания в регионах. Что дают полученные показатели? Для кого важны эти результаты в системе здравоохранения?
2. На стр. 135-136 описан алгоритм k-средних для кластерного анализ данных 79 медицинских карт. Анализ проводился в STATISTICA. Указано, что данный метод относится к неиерархическим методам, что совершенно верно. Но его результаты отсутствуют. А на рис. 4.2.1.



(стр. 137) представлен результат иерархического метода анализа. Возможно, просто техническая ошибка?

3. Мне кажется, неудачно выбрано название диаграмм иерархического кластерного анализа «дерево решений». Ведь «дерево решений» - элемент регрессионного анализа, предсказывает число, результат. В данном случае проводился кластеризационный анализ, результатом которого являются классы, к которым принадлежат данные. Целесообразно было бы использовать название «дендрограмма» или «дерево кластеризации». Если данное определение использовано из литературы относительно кластерного анализа, то нужно дать ссылку.
4. На стр.53 представлено неравенство (формула 4) для расчета количества экспертов, необходимых для получения репрезентативных данных. Это количество определено из группы специалистов, необходимых для получения репрезентативных данных при проведении социологического исследования, количество которых определено по формуле 3 (составило 84)? Или это другая выборка?
5. Оценка межгрупповых и внутригрупповых дисперсий признаков использовалась для стандартизации исходных данных. А как решался вопрос относительно оптимального количества кластеров?
6. Изложение методологии и модели функционирования автоматизированной информационной системы «АнтиВИЧ-1» в диссертационной работе позволяет сделать вывод о ее возможностях управления выбором антиретровирусных препаратов и их комбинаций в зависимости от поставленной задачи – от идеального выбора из всех возможностей потенциала лекарственного ресурса с учетом только определенных параметров пациента до выбора с учетом заданных параметров, таких как включение препаратов в регламентирующие перечни или конкретное наличие лекарственного препарата в заданных параметрах.

Считаю целесообразным данную особенность автоматизированной информационной системы «АнтиВИЧ-1» отразить при методологическом описании в части определения целей разрабатываемой программы.

Вместе с тем, указанные замечания и имеющиеся вопросы не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы Гудилиной Н.А. и не снижают научной и практической ценности диссертации, значимости проведенных исследований, достоверности полученных результатов.

### **Заключение**

Диссертационная работа Гудилиной Надежды Александровны на тему: «Разработка методического подхода по рациональному выбору и назначению антиретровирусных препаратов с использованием информационных технологий», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.03 – организация фармацевтического дела, является завершённой научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи, по оптимизации лекарственного обеспечения населения в части формирования системы рационального использования лекарственных препаратов, являющейся наиболее актуальной для пациентов социально-значимых заболеваний, таких как ВИЧ-инфекция

Диссертационная работа Гудилиной Надежды Александровны по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, степени обоснованности научных положений, достоверности полученных результатов, уровню апробации и опубликованию основных положений диссертации соответствует требованиям пунктов 9 – 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Гудилина Надежда Александровна заслуживает



присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.03 - организация фармацевтического дела.

Официальный оппонент:

доцент кафедры управления и экономики фармации и фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат фармацевтических наук (14.04.03 - организация фармацевтического дела)

31.10.2017г Жукова

Ольга Вячеславовна Жукова

Место работы: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 603005 Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1

Телефон: +7-831-465-09-27

Адрес электронной почты: [kafedrauefft@rambler.ru](mailto:kafedrauefft@rambler.ru)

Подпись кандидата фармацевтических наук О.В. Жуковой заверяю.

Ученый секретарь федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор биологических наук



Андреева

Наталья Николаевна Андреева