



«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе  
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ

им. И.П. Павлова Минздрава России

Полушин Юрий Сергеевич

«21» 03 2023 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России)**

Диссертация «Социально – экономическое бремя нежелательных реакций нестероидных противовоспалительных препаратов» выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической фармакологии и доказательной медицины.

В период подготовки диссертации Сыраева Гульнара Ислямовна обучалась в очной аспирантуре в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В 2010 году окончила ГОУ ВПО «СПбГМУ им. И.П. Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по специальности лечебное дело.

Диплом об окончании аспирантуры и приложение к нему выданы в 2022 году федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – д.м.н., профессор Колбин Алексей Сергеевич, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической фармакологии и доказательной медицины, заведующий кафедрой.

По итогам обсуждения принято следующее заключение. Диссертация Сыраевой Гульнары Ислямовны посвящена решению актуальных научных задач:

1. Изучению системной характеристики профиля безопасности лекарственных средств группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) с определением основных системно-органных классов,
2. Апробации модифицированной методологии оценки социально-экономического бремени нежелательных лекарственных реакций в группе нестероидных противовоспалительных средств,
3. Оценке затрат на нежелательные явления нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов в России,
4. Выявлению факторов, оказывающих влияние на социально-экономическое бремя нежелательных явлений нестероидных противовоспалительных препаратов,
5. Системному анализу репортирования сообщений о безопасности нестероидных противовоспалительных средств со сравнением различных методологий кодирования нежелательных лекарственных реакций в России.

Настоящая работа позволяет оценить социально-экономическое бремя нежелательных реакций группы НПВС. Ввиду того, что представители нестероидных противовоспалительных средств являются одной из самых потребляемых групп медикаментов, данное диссертационное исследование позволило определить общие тенденции и закономерности развития проблем возникновения нежелательных реакций. Проведенный системный анализ также способствует в определении факторов, оказывающих влияние на «бремя», и в разработке мер снижения рисков применения НПВС до их клинической манифестации.

#### **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автором лично был осуществлен подготовительный этап исследования – постановка цели. Диссертанту принадлежит существенная роль в выборе направления исследования. Все использованные в работе данные получены при непосредственном участии диссертанта как на этапе постановки цели и задач, апробации методических подходов и их выполнения, так и при обработке первичной информации, статистической обработке результатов, обобщении полученных результатов для написания и оформления рукописи. Диссертантом проведен анализ литературных данных по вопросам оценки социально-экономического бремени различных нозологических форм, применения НПВС в мире и вопросом фармаконадзора в рамках мировой практики.

#### **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Степень достоверности результатов настоящего исследования определяется количеством проанализированных спонтанных сообщений и использованием современных стандартизированных мировых методик сбора первичной информации, ее кодирования и анализа, а также статистической обработкой материала. Использованные методы исследования соответствуют целям и задачам диссертационного исследования. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, логически вытекают из результатов исследования.

#### **Научная новизна результатов, полученных автором диссертации**

Впервые на национальном уровне проведено изучение социально-экономического бремени нежелательных лекарственных реакций нестероидных противовоспалительных средств в Российской Федерации. Осуществлён систематический анализ профилей безопасности лекарственных средств группы НПВС в зависимости от их клинико-фармакологических характеристик и химической структуры. Впервые выполнен анализ факторов риска применения НПВС на отечественной популяции пациентов с учётом данных национальной базы «Фармаконадзор» (АИС РЗН - автоматизированная информационная система Росздравнадзора).

Настоящее исследование позволяет сделать вывод относительно разницы в классификационном подходе при кодировании реакций, ассоциированных с вопросами безопасности, с использованием разных классификаторов, в частности, Международный классификатор болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) и программа международного стандарта кодирования информации по безопасности – Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), версия 23.0, ранжирование состояние в зависимости от клинико-статистических групп (КСГ). В данной работе по результатам анализа национальной базы наглядно демонстрируется, что использование различных классификаторов позволяет отнести НР к различным системно-органным классам

#### **Практическая значимость результатов исследования**

Предложены методы объективизации данных спонтанных сообщений, получаемых от лиц, уполномоченных предоставлять сведения в АИС РЗН (врачей и держателей регистрационных удостоверений).

В последние годы разработка методологии получения доказательств клинической эффективности и безопасности ЛС на основе сбора и анализа данных реальной клинической практики (real-world data (RWD) и real-world evidence (RWE)) становится крайне актуальной. В настоящем исследовании также применена методология RWD, предполагающая использование национального регистра по безопасности медикаментов. На основании сведений, отраженных в национальном регистре, произведена оценка популяции

пациентов, которые в качестве лекарственной терапии получали НПВС, оценены исходы и конфаундинг-факторы (вмешивающихся факторов), оказывающие влияние на развитие/тяжесть течения НР.

Разработаны методы оценки и прогнозирования стоимости обеспечения нежелательных лекарственных реакций в группе НПВС, равно, как и комплексной оценки социально-экономического бремени нежелательных лекарственных реакций со стратификацией данных. Разработаны рекомендации по оценке риска применения лекарственных средств отдельных представителей группы НПВС, определены факторы риска. Полученные данные могут быть использованы при проведении программ модернизации системы фармаконадзора в РФ.

### **Ценность научных работ соискателя**

В диссертации получены сведения, позволяющие утверждать, что в структуре спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при применении лекарственных средств группы НПВС преобладают нежелательные реакции с поражением кожи и подкожных структур – превалируют сообщения класса А (частота возникновения «часто»), клиническая манифестация которых выражена тяжелыми дерматозами, ангионевротическими отёками, токсикодермия и пр. Данный факт не соотносится с утверждёнными референтными источниками информации, в соответствии с которыми реакции подобного типа регистрируются «нечасто» и «редко»; настоящее исследование определяет социально – экономическое бремя как совокупность прямых медицинских, прямых немедицинских и непрямых затрат с учётом моделирования развития событий. Социально – экономическое бремя нежелательных лекарственных реакций представителей группы НПВС может быть спрогнозировано в зависимости от критерия серьёзности нежелательного явления («госпитализация или ее продление», «угроза жизни», «смерть»); клиническая обоснованность назначения НПВС неоспорима, но, в то же время, социально экономическое бремя, ассоциированное с необходимостью устранения последствий нерациональной фармакотерапии, вносит определённый вклад в затраты системы здравоохранения; факторами риска при применении НПВС являются младший детский возраст (риск нежелательных реакций в целом и серьезных нежелательных реакций), женский пол (риск смертельных исходов), приём двух и более сопутствующих медикаментов (риск нежелательных реакций в целом); система репортирования и кодирования сообщений в рамках кодировки НР с использованием международного кодировщика MedDRA предпочтительна в сравнении с применением системы кодирования МКБ-10.

Результаты диссертационного исследования были представлены на IX Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные вопросы доклинических и клинических исследований лекарственных средств и клинических испытаний медицинских изделий», V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Безопасность фармакотерапии: Noli nocere!», XXV ежегодной научной сессии института фармакологии им. А.В. Валдьмана федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первого Санкт-Петербургского

государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3. 3. 6. Фармакология, клиническая фармакология (пп. 14, 15, 16, 18, 19), медицинской отрасли науки.

В тексте диссертации отсутствуют заимствования материалов или отдельных результатов без ссылки на автора или источник заимствования (п.14 Постановления правительства Российской Федерации «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 № 842).

### **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых журналах, входящих в перечень рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертаций.

В опубликованных работах в полной мере изложены основные положения диссертации. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

Список основных работ, опубликованных автором по теме диссертации:

1. Сыраева, Г.И. Количественная и качественная оценка применения нестероидных противовоспалительных средств в Российской Федерации за 10 лет. / Г.И. Сыраева Г.И., Колбин А.С., Мишинова С.А., Каляпин А.А. // Качественная Клиническая Практика. – 2022 – №3 – С.19-30. (авторский вклад 80%);

2. Сыраева, Г.И. Социально-экономическое бремя нежелательных эффектов парацетамола в Российской Федерации за 10 лет. / Сыраева Г.И., Колбин А.С., Каляпин А.А., Балькина Ю.Е. // Клиническая фармакология и терапия. – 2022. – №3. – С. 60-66. (авторский вклад 80%);

3. Сыраева, Г.И. Нежелательные лекарственные реакции нестероидных противовоспалительных средств: данные национальной базы за 10 лет. / Сыраева Г.И., Колбин А.С. // Качественная клиническая практика. – 2021. – №4. – С.16-26. (авторский вклад 80%);

4. Сыраева, Г.И. Сравнительный обзор методологий оценки стоимости нежелательных лекарственных реакций в Российской Федерации и Бразилии. / Сыраева Г.И., Колбин А.С., Мавеев А.В. // Фармация и фармакология. – 2020. – №5. – С.336-344. (авторский вклад 80%);

5. Сыраева, Г.И. Токсические реакции нестероидных противовоспалительных средств в Российской Федерации, анализ национальной базы «Фармаконадзор» / Сыраева Г. И., Василюк В. Б., Верведа А. Б., Фарапонова М. В., Колбин А. С., Боровская В. Г. // Качественная клиническая практика. – 2022. – №4. – С.73–82. (авторский вклад 80%);

Диссертация «Социально – экономическое бремя нежелательных реакций нестероидных противовоспалительных препаратов» Сыраевой Гульнары Ислямовны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3. 3. 6. Фармакология, клиническая фармакология, в профильном

диссертационном совете; полный текст диссертации может быть размещен в сети «Интернет» на официальном сайте организации, на базе которой создан диссертационный совет.

Заключение принято на заседании Проблемной комиссии №4 «Фармакология, психиатрия и зависимости» ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Присутствовало на заседании 12 чел.

Результаты голосования: «за» – 12 чел., «против» – нет, «воздержались» – нет (протокол № 01/2023 от 15 февраля 2023 года).

Председатель Проблемной комиссии №4 «Фармакология, психиатрия и зависимости», заведующий кафедрой фармакологии, главный научный сотрудник Института фармакологии им. А.В. Вальдмана, советник при ректорате, доктор медицинских наук, профессор, Почетный доктор Университета

  
Звартау Э. Э.

  
Административный отдел

Подпись руки заверяю:   
Специалист по кадрам  
О.С. Померанцева  
"21" 03 2023г.