

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Проректор  
по научной работе  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России

д.м.н., профессор

А.Г. Куликов

2017 г.



**ОТЗЫВ**

ведущей организации ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России о научно-практической значимости диссертации Шаталовой Ольги Викторовны «Сравнительная клинико-экономическая оценка эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов в комплексном лечении тромбоза глубоких вен», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

**Актуальность темы диссертационной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практики**

Настоящее диссертационное исследование посвящено оптимизации фармакотерапии тромбоза глубоких вен на основании комплексной, всесторонней оценки эффективности, безопасности и результатов фармакоэкономического анализа применения новых пероральных антикоагулянтов (ривароксабана и дабигатрана). В структуре смертности от сердечно-сосудистых осложнений, тромбоз глубоких вен и его серьезное клиническое проявление - легочная эмболия, занимают третью позицию после острого коронарного синдрома и острого нарушения мозгового кровообращения. Являясь потенциально обратимым и предотвратимым состоянием, венозные тромбозы входят в число основных причин смертности населения в развитых странах, что определяет поиск новых терапевтических подходов к лечению и профилактике данной группы заболеваний.

Основой лечения венозных тромбозов является антикоагулянтная терапия, которая должна быть начата до верификации диагноза при подозрении на венозный тромбоз. Последнее десятилетие ознаменовалось появлением на фармацевтическом рынке новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) - селективных ингибиторов фактора Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) и прямых ингибиторов фактора IIa (дабигатран этексилат), которые обеспечили возможность дальнейшего усовершенствования антитромботической терапии. Благодаря стабильной фармакокинетике, быстрому началу и окончанию действия, отсутствию необходимости постоянного лабораторного контроля, а также

благоприятному профилю эффективности и безопасности, убедительно продемонстрированному в масштабных клинических исследованиях III фазы, они представляют собой достойную альтернативу варфарину и низкомолекулярным гепаринам.

Однако, проведение исследований на популяции пациентов, ограниченной достаточно жесткими критериями включения/исключения, а также строгость условий наблюдения за пациентами в условиях клинического исследования не всегда позволяют экстраполировать их результаты на ситуацию в реальной клинической практике. Поэтому важнейшим этапом в формировании доказательной базы лекарственных препаратов является накопление и анализ результатов применения препарата в условиях реальной клинической практики.

Поставленная диссертантом цель исследования - оптимизация фармакотерапии венозных тромбозов на основании комплексной, всесторонней оценки эффективности, безопасности и результатов фармакоэкономического анализа применения новых пероральных антикоагулянтов (ривароксабана и дабигатрана), позволила сформулировать основные задачи. Использование современных методов проведения клинических исследований, в том числе ретроспективного анализа данных, мета-анализа, проспективного рандомизированного стратифицированного сравнительного исследования и фармакоэкономического анализа позволяет получить новые данные по эффективности, безопасности и фармакоэкономической предпочтительности антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен (ТГВ).

### **Научная новизна проведенного исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций**

Впервые выполнено фармакоэпидемиологическое исследование с целью изучения структуры назначения, потребления, эффективности и безопасности фармакотерапии при тромбозе глубоких вен на региональном уровне.

Впервые выполнено фармакоэпидемиологическое исследование с целью изучения существующих «моделей» применения новых оральных антикоагулянтов после регистрации на территории РФ.

Впервые с целью определения объема соответствующего сегмента рынка (в натуральном и денежном выражении); определения доли производителя в соответствующем сегменте рынка; прослеживания динамики доли производителя проанализирован объем розничных продаж АТС-группы [B] подгруппы [B01] «Антикоагулянты» на региональном уровне.

Впервые в РФ выполнен мета-анализ эффективности и безопасности новых пероральных антикоагулянтов при венозных тромботических осложнениях.

Впервые в условиях реальной клинической практики выполнено проспективное сравнительное исследование эффективности и безопасности новых пероральных антикоагулянтов (ривароксабана и дабигатрана) в сравнении со стандартной терапией при тромбозе глубоких вен с

определением взаимосвязи между развитием геморрагических осложнений и степенью риска возникновения кровотечений с использованием валидизированной шкалы HAS-BLED.

Впервые выполнен комплексный фармакоэкономический анализ (анализ «затраты-эффективность», анализ «влияние на бюджет» и анализ чувствительности) применения новых пероральных антикоагулянтов при тромбозе глубоких вен.

### **Значимость результатов, полученных в диссертации, для теории и практики**

Полученные данные имеют большое научно-практическое значение, поскольку представляют практическим врачам информацию о эффективности, безопасности и фармакоэкономической целесообразности антикоагулянтной терапии в реальной клинической практике.

На основании проведенного автором фармакоэпидемиологического исследования было показано, что за анализируемый период времени отмечается положительная тенденция в структуре назначения и потребления антикоагулянтных лекарственных средств. После регистрации НОАК в РФ (2013 - 2015 гг.), данные лекарственные препараты активно назначаются в условиях стационара согласно рекомендациям по диагностике и лечению венозных тромбозных осложнений (2015 год) и в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Улучшенный профиль безопасности НОАК, отсутствие необходимости в лабораторном мониторинге НОАК способствовали тенденции в увеличении качественного и количественного уровня применения данной группы лекарственных средств в 2015 году. Полученные данные свидетельствуют о значительном росте объема розничных продаж пероральных антикоагулянтов, как на уровне РФ, так и на региональном уровне. Необходимо отметить, что прирост обусловлен не только за счет объема продаж НОАК (ривароксабан, дабигатран и апиксабан), но и АВК - варфарина и фениндиона как в денежном, так и в натуральном выражении.

Результаты выполненного мета-анализа пяти РКИ (EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE, RE-COVER, RE-COVERII, AMPLIFY) показали, что НОАК (ривароксабан, дабигатран, апиксабан) по сравнению со стандартной терапией (эноксапарин / варфарин) венозных тромбозов сопоставимы по эффективности, но более безопасны.

В результате проведенного рандомизированного сравнительного исследования по оценке эффективности и безопасности ривароксабана, дабигатрана и стандартной терапии (эноксапарин натрия/варфарин), автором получены данные о частоте развития геморрагических осложнений в зависимости от риска их развития, рассчитанного с использованием шкалы HAS-BLED. Автором отмечено, что эпизоды развившихся кровотечений чаще встречались среди пациентов высокого риска, а также среди пациентов, получавших варфарин.

Выполненный автором фармакоэкономический анализ показал, что НОАК (ривароксабан и дабигатран) целесообразно использовать для лечения ТГВ как альтернатива стандартной терапии.

Достоинством работы является разработанный алгоритм по назначению антикоагулянтной терапии у пациентов с ТГВ с учетом эффективности, безопасности и фармакоэкономической целесообразности, что позволяет осуществлять индивидуальный подход к фармакотерапии с учетом особенностей конкретного пациента.

Полученные автором результаты имеют существенное значение для практического здравоохранения, поскольку способствуют оптимизации фармакотерапии ТГВ на основании фармакоэпидемиологического анализа стереотипов лечения ТГВ, мета-анализа, сравнительного исследования эффективности, безопасности ривароксабана, дабигатрана и стандартной терапии, а также фармакоэкономической оценки у пациентов с ТГВ.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Полученные данные имеют существенную научную ценность, поскольку всесторонняя клиничко-экономическая оценка применения новых пероральных антикоагулянтов позволила научно обосновать методические подходы к выбору антикоагулянтного препарата при тромбозе глубоких вен.

Результаты диссертационного исследования послужили обоснованием внедрения в практику работы сосудистых хирургов, хирургов, клинических фармакологов г.Волгограда алгоритма назначения антикоагулянтной терапии для пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей.

Результаты работы включены в лекционные курсы на кафедре клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета и используются на семинарских занятиях для практических врачей и курсантов ФУВ.

### **Оценка структуры и содержания диссертационной работы**

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми Министерством образования и науки РФ. Работа изложена на 235 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы (глава 1), описание материалов и методов исследования (глава 2), четыре главы собственных исследований (главы 3-6), обсуждение (глава 7), выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и условных обозначений, список литературы, приложение. Диссертационная работа иллюстрирована 24 таблицами и 50 рисунками. Список литературы содержит 296 источников, включая 48 отечественных и 248 зарубежных авторов. Основные разделы диссертации полностью согласуются с целью и задачами исследования.

Раздел «Введение» содержит обоснование актуальности проведенного исследования, степень разработанности проблемы, цели и задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость

работы, методологию и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробацию результатов.

В первой главе проанализированы и представлены современные данные о проблеме венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Первая часть обзора литературы посвящена эпидемиологическим данным и социальной значимости венозных тромбозов во всем мире. Во второй части рассматриваются основные принципы антикоагулянтной терапии, критерии оценки эффективности и безопасности применения НОАК и стандартной терапии (эноксапарин/варфарин), основываясь на результатах РКИ, мета-анализов; приводятся прогностические шкалы вероятности рецидива венозных тромбозов и геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии; рассматриваются вопросы приверженности больных лечению. В заключительной части обзора литературы обоснована важность проведения фармакоэкономического анализа внедрения новой медицинской технологии (в данном случае НОАК) с позиции системы здравоохранения.

Во второй главе в соответствии с основными законодательными и нормативными требованиями представлено описание материалов и методов. Автором приведены исчерпывающие данные о примененных методах исследования. На каждом этапе четко сформулированы критерии включения/невключения. Представлены основные инструменты для отбора, оценки полученных данных, расчета результатов.

Третья глава посвящена результатам комплексного фармакоэпидемиологического исследования методом ретроспективного анализа данных первичной медицинской документации до и после регистрации НОАК на территории РФ по показанию лечение и профилактика ТГВ, а также результатам фармакоэпидемиологического анализа объема розничных продаж пероральных антикоагулянтов на региональном уровне.

В четвертой главе представлены результаты мета-анализа эффективности и безопасности новых оральные антикоагулянты и стандартной терапии венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Методология проведения данного этапа исследования выполнена в соответствии с положениями инструкции «Предпочтительные параметры отчетности для систематических обзоров и мета-анализа (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses PRISMA)» (Moher D., 2009).

Пятая глава содержит результаты открытого рандомизированного сравнительного исследования в параллельных группах по оценке эффективности и безопасности терапии ривароксабана, дабигатрана по сравнению со стандартной терапией (эноксапарин натрия/варфарин) у пациентов с ТГВ.

В шестой главе представлены результаты комплексного фармакоэкономического анализа применения НОАК (ривароксабана и дабигатрана) по сравнению со стандартной терапией у больных ТГВ, который выполнен в соответствии с требованиями и рекомендациями по методике проведения клинико-экономического анализа (Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации).

В седьмой главе автором представлен критический анализ результатов, полученных в ходе исследования.

Выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы резюмируют полученные сведения, являются обоснованными и достоверными и соответствуют поставленным в работе цели и задачам.

#### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат отражает содержание диссертации. Материал изложен в логичной последовательности соответственно главам диссертации. Автореферат иллюстрирован 28 рисунками и включает 7 таблиц для облегчения восприятия фактических данных.

Материалы диссертации опубликованы в 51 печатных работах, из них 22 в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикаций основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения и результаты проведенного диссертационного исследования соответствуют паспорту специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки): п.11 «Изучение клинической эффективности лекарственных средств у пациентов с различными заболеваниями в открытых, двойных слепых, рандомизированных, сравнительных и плацебо-контролируемых исследованиях», п.12 «Проведение метаанализа и систематического анализа», п.14 «Исследование нежелательного действия лекарственных средств, разработка методов их профилактики и коррекции», п.16 «Изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний путем проведения ретроспективных и проспективных фармакоэпидемиологических исследований», п.17 «Фармако-экономические 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).

#### **Замечания по диссертационной работе**

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

#### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Шаталовой Ольги Викторовны на тему «Сравнительная клинико-экономическая оценка эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов в комплексном лечении тромбоза

глубоких вен», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, соответствует специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология, удовлетворяет всем требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в редакции постановления Правительства РФ от 21.04.2016 года №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, содержит решение актуальной научной проблемы клинической фармакологии – оптимизация фармакотерапии тромбоза глубоких вен на основании комплексной, всесторонней оценки эффективности, безопасности и результатов фармакоэкономического анализа применения новых пероральных антикоагулянтов (ривароксабана и дабигатрана), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертационной работы Шаталовой О.В. обсужден на заседании кафедры клинической фармакологии и терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол №7 от 23 июня 2017 года.

Сычев Дмитрий Алексеевич  
член-корреспондент РАН, профессор РАН, доктор медицинских наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология, профессор  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ)  
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1  
Телефон: +7 (499) 252-21-04 Факс: +7 (499) 254-98-05  
E-mail: rmaro@rmaro.ru  
Согласен на обработку персональных данных



Д.А. Сычев

Подпись член-корр. РАН, профессора РАН, д.м.н., профессора Д.А. Сычева  
удостоверяю  
Ученый секретарь  
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Л.М.Савченко