

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Воробьевой Надежды Александровны на диссертацию Шаталовой Ольги Викторовны «Сравнительная клинико-экономическая оценка эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов в комплексном лечении тромбоза глубоких вен», представленную к защите в диссертационный совет Д 208.008.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

### Актуальность темы диссертации

В настоящее время венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), включающие ТГВ и тромбоэмболию легочных артерий, вследствие высокой распространенности и весомого вклада в заболеваемость и смертность населения, остаются значимой клинической, медико-социальной и экономической проблемой, определяя междисциплинарность направления в целом. Социальная значимость ВТЭО определяется возможными осложнениями, возникающими как в острый, так и в отдаленный период. Так, вследствие ТЭЛА, развивающейся на фоне ТГВ в течение первого месяца умирают до 6% пациентов. Важно отметить, что профилактика и лечение тромбоэмболических осложнений с позиции доказательной медицины невозможна без применения антитромботических лекарственных средств.

Следует учитывать, что антикоагулянтная терапия при венозных тромбозах — это постоянное балансирование между риском развития тромботических и геморрагических осложнений. При этом эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии определяется соотношением

вероятности образования тромба и развития геморрагических осложнений, что существенно влияет на приверженность к данному виду фармакотерапии как врача, так и пациента.

В связи с этим оптимизация как кратковременной, так и продленной антитромботической фармакотерапии венозного тромбоза диктует актуальность разработки комплексного персонализированного подхода к выбору антитромботических средств с позиции доказательной медицины и реальной клинической практики и определяют научную и клиническую целесообразность проведения настоящего исследования.

Диссертация Шаталовой Ольги Викторовны посвящена исследованию актуальной и сложной проблемы клинической фармакологии: оптимизации антитромботической терапии венозного тромбоза (ВТЭ) на основании комплексной оценки эффективности, безопасности фармакотерапии, результатов фармакоэкономического анализа применения пероральных антикоагулянтов (ривароксабана и дабигатрана), оценки приверженности к данному виду фармакотерапии.

На протяжении последних лет стандартом лечения и вторичной профилактики ВТЭ являлась антитромботическая терапия, основывающаяся на проведении мост – терапии (назначении короткого курса парентеральных антикоагулянтов (нефракционированного гепарина, низкомолекулярного гепарина или пентасакхаридов) с последующим длительным приемом препаратов антагонистов витамина К).

Регистрация в Российской Федерации лекарственных препаратов группы пероральных антикоагулянтов, в частности – прямых ингибиторов фактора Ха - ривароксабана и фактора IIa - дабигатрана по показанию «лечение ТГВ и тромбоза легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и тромбоза легочной артерии» сделала возможным дальнейшее совершенствование антитромботической терапии данной нозологии с позиции ее доказательности, эффективности и безопасности.

Опубликованные в последнее время результаты крупномасштабных многоцентровых исследований продемонстрировали сопоставимую эффективность стандартной терапии тромбоза глубоких вен и пероральных антикоагулянтов (ривароксабана и дабигатрана), при этом показав лучший профиль безопасности последних.

Как известно, пострегистрационные исследования, проводимые в условиях реальной клинической практики с целью формирования доказательной базы использования лекарственных препаратов, имеют важнейшее значение для системы здравоохранения конкретной страны «пользователя лекарственного средства». При этом выбор медицинской технологии в современном здравоохранении необходимо обосновывать не только по результатам клинических, но также и экономических факторов конкретной страны.

Учитывая вышеизложенное, диссертационная работа Шаталовой Ольги Викторовны на тему «Сравнительная клинико-экономическая оценка эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов в комплексном лечении тромбоза глубоких вен», посвященная актуальной проблеме клинической медицины - комплексной оценки эффективности, безопасности и оптимизации антитромботической фармакотерапии, а также результатов фармакоэкономического анализа использования пероральных антикоагулянтов (ривароксабана и дабигатрана) при венозном тромбоемболизме, несомненно востребована как с научной, так и практической точки зрения.

### **Новизна проведенных исследований и полученных результатов**

В научно-исследовательской работе Шаталовой О.В. впервые на региональном уровне на основании фармакоэпидемиологического исследования получены данные об эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии в стационарных условиях у пациентов с ТГВ в условиях реальной клинической российской практики.

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 [В] подгруппы [В01] «Антикоагулянты» на региональном уровне.

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

Впервые в условиях реальной клинической практики выполнено проспективное сравнительное исследование эффективности и безопасности фармакотерапии тромбоза глубоких вен с использованием пероральных антикоагулянтов (ривароксабана и дабигатрана) в сравнении со стандартной терапией, анализ взаимосвязи развития геморрагических осложнений и степени риска возникновения кровотечений с аргументированием и апробированием в реальной клинической практики валидизированной шкалы HAS-BLED.

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

На основании полученных научных данных, диссертантом разработан оригинальный алгоритм назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с ТГВ.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций**

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы данными современного статистического анализа достаточного клинического материала, включающего результаты клинико-инструментального обследования. Исследование четко структурировано, имеет спланированный дизайн и состоит из четырех логически связанных этапов.

На первом этапе выполнен анализ 400 историй болезней пациентов с ТГВ, находившихся на стационарном лечении в медицинских организациях г.

Волгограда, проанализирована база данных розничного аудита России (Маркетинговое агентство IMS Health) о продажах лекарственных средств.

На втором этапе выполнен анализ 1746 систематических обзоров. Для выполнения количественного синтеза данных (мета-анализа) включено 5 рандомизированных клинических исследований (РКИ). Для анализа эффективности включено 18632 пациента, для анализа безопасности - 18718 пациентов.

На третьем этапе процедуру скрининга прошли 172 пациента. Непосредственное участие в исследовании приняло 105 пациентов. Экономическая оценка проводилась с перспективы российской системы здравоохранения. На четвертом этапе выполнена сравнительная клинико-экономическая оценка применения пероральных антикоагулянтов.

При проведении диссертационного исследования применены современные специальные медицинские методы анализа (ретроспективный анализ первичной медицинской документации, мета-анализ, метод проведения проспективных исследований, фармакоэкономический анализ). Все полученные диссертационные данные подвергнуты тщательной статистической обработке. Выводы основаны на результатах проведенных исследований и логично вытекают из материалов диссертации. Это позволяет признать достоверность полученных результатов, сформулированных выводов и положений, выносимых на защиту. Полученные автором результаты позволили ей разработать практические рекомендации. Практические рекомендации обоснованы, информативны, имеют важное прикладное значение для практического здравоохранения. Автором предложен оригинальный алгоритм назначения антикоагулянтных препаратов у пациентов с ТГВ.

**Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом,  
замечания по оформлению**

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми Министерством образования и науки РФ. Работа изложена в традиционном

стиле 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. Разделы работы выглядят сбалансировано по объему ее отдельных частей. Диссертационная работа наглядно иллюстрирована 24 таблицами и 50 рисунками. Список литературы достаточен и современен, включает 296 источников, из них 48 отечественных и 248 зарубежных авторов. Основные разделы диссертации логично согласуются с целью и задачами исследования. Разделы работы выглядят сбалансировано по объему ее отдельных частей.

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, где автор демонстрирует хорошие знания современного состояния изучаемой проблемы диагностики и фармакотерапии венозного тромбоза, дается подробный анализ эпидемиологии венозных тромбозов и ТГВ в Российской Федерации и мировой практике. Рассматриваются основные принципы антикоагулянтной терапии, критерии оценки эффективности и безопасности применения ПОАК и стандартной терапии (эноксапарин/варфарин), основываясь на результатах РКИ, мета-анализов, приводятся анализ прогностических шкал вероятности рецидива венозных тромбозов и геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии, обсуждаются вопросы приверженности пациентов к лечению, а также грамотно обосновано проведение клинико-экономического исследования.

Во второй главе в соответствии с основными законодательными и нормативными требованиями представлено подробное описание дизайна

исследования. Четко обоснованы методы фармакоэпидемиологического, фармакоэкономического анализа.

Третья глава посвящена результатам комплексного фармакоэпидемиологического исследования методом ретроспективного анализа данных первичной медицинской документации до и после регистрации ПОАК 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 систематического обзора, мета-анализа эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов и стандартной терапии венозных тромбозных 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).

В пятой главе автор приводит результаты проспективного рандомизированного сравнительного исследования в параллельных группах, посвященного оценке эффективности и безопасности стандартной анти тромботической терапии и пероральных антикоагулянтов (ривароксабана и дабигатрана) у пациентов с ТГВ.

Шестая глава диссертационного исследования посвящена результатам комплексного фармакоэкономического анализа, который выполнен в соответствии с требованиями и рекомендациями по методике проведения фармакоэкономического анализа (Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации).

В седьмой главе автором представлен критический анализ результатов, полученных в ходе исследования. Положительным моментом рукописи является глава, посвященная перспективе дальнейшей разработки изучаемой автором темы.

Выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы логично резюмируют полученные сведения, являются обоснованными и достоверными и соответствуют поставленным в работе цели и задачам. Все разделы диссертации написаны логично, дают полный анализ проведенных исследований и каждый подраздел глав завершается обоснованным заключением. Основные выводы диссертации соответствуют цели и поставленным задачам. Все задачи решены, выводы обоснованы, логически вытекают из представленного материала и дают основание для практических рекомендаций.

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 доктора медицинских наук. Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.

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

Научная значимость результатов диссертационного исследования заключается в изучении стандартных (не всегда обоснованных) стереотипов назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с ТГВ в реальной клинической практике, проанализирована структура потребления лекарственных средств при фармакотерапии ТГВ, дана системная оценка эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии в лечении ТГВ на региональном уровне. Помимо этого, научная значимость заключается в проведении систематического обзора, мета-анализа РКИ по изучению эффективности и безопасности использования пероральных антикоагулянтов при ВТЭО.

Практическая значимость результатов диссертационной работы заключается в повышении эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии венозных тромбозов путем предложенной автором прогностической



шкалы HAS-BLED (ранее используемой только для пациентов с ФП) для оценки риска развития геморрагических осложнений.

Автором было показано, что в условиях реальной клинической практики, подавляющее большинство пациентов (84%), у которых инструментально был подтвержден венозный тромбоз, получали профилактические (от 10000 МЕ до 20000 МЕ), а не лечебные дозы гепарина. При выполнении фармакоэпидемиологического исследования было выявлено, что лабораторный показатель АЧТВ был проконтролирован только у 36% пациентов, получавших НФГ (61/169), что составило 0,57 раза на одного пациента, что является нарушением инструкции по использованию данной группы лекарственных средств. Анализ медицинской документации показал, что «антикоагулянтный мостик» выполнен согласно рекомендациям лишь у 14,6% пациентов (22/151). В подавляющем большинстве, в 29,8% (45/151) случаев, АВК назначались после отмены НФГ/НМГ. Перед выпиской из стационара, нахождение МНО в терапевтическом диапазоне 2,0 – 3,0 наблюдались у 27,8% пациентов, получавших варфарин (42/151). Пациенты, принимавших варфарин в 46,35% (70/151) не достигли целевой гипокоагуляции. Поскольку значения МНО были меньше 2,0, можно констатировать факт, что назначенная антикоагулянтная терапия не эффективна.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что антикоагулянтная терапия при ТГВ в реальной клинической практике, в отличие от РКИ имеет ряд недостатков. Назначение низких доз НФГ и варфарина, недостаточно активный мониторинг гипокоагуляции, отсутствие коррекции фармакотерапии (титрование дозы) в зависимости от полученных лабораторных результатов привели к тому, что оптимальный «терапевтический» диапазон гипокоагуляции, который обеспечивает максимальную эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии, не был достигнут.

В связи с этим результаты выполненного фармакоэкономического анализа с позиции системы здравоохранения позволяют рекомендовать пероральные антикоагулянты (ривароксабан и дабигатран) в качестве альтернативы

препаратов антагонистов витамина К - варфарину и НМГ, поскольку достижение клинического эффекта требует меньших экономических затрат. Предложенный автором алгоритм назначения антикоагулянтных препаратов может быть внедрен в клиническую практику врачей клинических фармакологов, сосудистых хирургов, хирургов, кардиологов, терапевтов.

Практическая значимость основных положений диссертации подтверждается возможностью их использования в образовательном процессе в материалах лекций и практических занятий в высших медицинских учебных заведениях на кафедрах клинической фармакологии, общей хирургии, сердечно-сосудистой хирургии и для дальнейших научных исследований в данной области.

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 терапии пациентов с ТГВ.

### **Замечания по диссертационной работе**

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Возможно в дальнейшем рекомендовать автору использование в работе и публикациях вместо термина «НОАК – новые оральные антикоагулянты» термин «ПОАК – прямые оральные антикоагулянты», что по современным данным точнее отражает именно механизм действия данной группы. В процессе знакомства с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Обоснуйте Ваш выбор в качестве прогностической шкалы геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии при венозном тромбозе шкалу HAS-BLED, которая ранее была предложена и апробирована на пациентах с фибрилляцией предсердий?

2. В качестве изучаемых критериев безопасности антикоагуляционной терапии Вами использован факт наличия/развитие больших и небольших клинически значимых кровотечений. Какой классификацией кровотечений Вы пользовались в Вашем исследовании?
3. В Вашем исследовании диагноз ТГВ определяли согласно действующим на момент включения пациентов в исследование российским клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений, 2010 года. Имелась ли существенная разница по данному критерию с введенными в практику российским клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений, 2015 года?
4. Антикоагулянтная терапия варфарином в страте 3 осложнилась развитием больших кровотечений у каждого пятого пациента – какова была приверженность у данных пациентов

### **Заключение**

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-квалифицированной исследовательской работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно классифицировать как решение актуальной задачи для научной специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология - оптимизации фармакотерапии тромбоза глубоких вен на основании комплексной, всесторонней оценки эффективности, безопасности и результатов фармакоэкономического анализа применения пероральных антикоагулянтов (ривароксабана и дабигатрана).

По научной новизне, практической значимости, методическому уровню выполненного исследования диссертация Шаталовой Ольги Викторовны на тему

«Сравнительная клинико-экономическая оценка эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов в комплексном лечении тромбоза глубоких вен» соответствует всем требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 N 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

**Официальный оппонент**

доктор медицинских наук  
по специальности 14.01.04

Внутренние болезни,  
профессор,

заведующий кафедрой клинической фармакологии  
и фармакотерапии

ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск)

Минздрава России

Воробьева Надежда Александровна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России  
163000, г. Архангельск,  
пр-т Троицкий, 51  
Телефон: 8 (8182) 28-57-91  
E-mail: info@nsmu.ru

Подпись профессора Воробьевой Н.А. заверяю:

ученый секретарь ученого совета  
ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск)

Минздрава России

кандидат медицинских наук, доцент



Бондаренко Елена Георгиевна

**Публикации, близкие к тематике диссертационного исследования**

1. **Воробьева, Н.А.** Социально-экономическое обоснование создания системы централизованного мониторинга пациентов на антикоагулянтной терапии в Архангельской области [Текст] / **Воробьева Н.А.**, Воробьева А.И. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2016 – Т.67. N S3. С. 107 – 108.
2. **Воробьева, Н.А.** Определение фибрин-мономера в профилактике и диагностике тромботических осложнений при беременности [Текст] / Воробьева Н.А., Звездина Ю.М., Власов В.С. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2016. – Т. 67. N 3. – С. 41 – 47 .
3. **Воробьева, Н.А.** Быстрые темпы насыщения варфарином - предиктор развития чрезмерной гипокоагуляции. Модернизация алгоритма подбора дозы варфарина [Текст] / Воробьева Н.А. и [др.] // Атеротромбоз – 2015. - N 1. – С. 74-86.
4. **Воробьева, Н.А.** Роль тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих антитромбоцитарную терапию [Текст] / Воробьева Н.А. и [др.] // Рациональная фармакотерапии в кардиологии – 2014. – Т. 10. - N 6. – С. 679 – 687.
5. **Воробьева, Н.А.** Терапия непрямыми антикоагулянтами в условиях антикоагулянтной клиники [Текст] / Воробьева Н.А. и [др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2014 - N 2. – С. 74 – 81.