

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Кетовой Галины Григорьевны на диссертацию Шаталовой Ольги Викторовны «Сравнительная клиничко-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 выполненного исследования

Актуальность диссертационного исследования Шаталовой Ольги Викторовны не вызывает сомнения: венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), включающие тромбоз глубоких вен (ТГВ), являются одной из важнейших проблем здравоохранения и медицины в целом вследствие высокой распространенности и весомого вклада в заболеваемость и смертность населения. Ежегодно в общей популяции регистрируют 50-70 случаев ВТЭО на 100000 населения, а в пожилом и старческом возрасте частота ТГВ экспоненциально увеличивается и может достигать 200-500 случаев в год.

Несмотря на наличие рекомендаций по лечению и профилактике ВТЭО, терапия данного заболевания является недостаточно оптимальной и имеет ряд недостатков. Наличие трудностей в стандартной антикоагулянтной терапии привело к созданию новых пероральных антикоагулянтов, которые оказывают избирательное блокирующее действие на ключевые ферменты коагуляционного каскада – фактор Па (тромбин) или фактор Ха. Эти препараты отличаются улучшенной фармакокинетикой и фармакодинамикой, минимальным межлекарственным взаимодействием и отсутствием необходимости регулярного лабораторного контроля.

В настоящее время опубликованы результаты РКИ по изучению эффективности и безопасности ривароксабана (глобальная программа –

EINSTEIN, охватившая более 9000 человек) и дабигатрана (RE-COVER и RE-COVER II, RE-MEDY, RE-SONATE) по сравнению со стандартной терапией тромбоза глубоких вен. Доказан лучший профиль безопасности дабигатрана и ривароксабана при сопоставимой эффективности.

Однако условия проведения РКИ отличаются от реальной клинической практики, в том числе за счет жестких критериев отбора пациентов, регулярных визитов, обеспечивающих более высокую приверженность и постоянного мониторинга безопасности. В связи с этим важное значение для изучения ЛС имеют пострегистрационные проспективные исследования, которые позволяют дополнить данные, полученные в контролируемых исследованиях.

Новые медицинские технологии, появляющиеся в арсенале врача, нуждаются не только в исследованиях клинической эффективности и безопасности, но и в оценке клинико-экономических последствий применения на практике.

Таким образом, диссертационная работа Шаталовой Ольги Викторовны на тему «Сравнительная клинико-экономическая оценка эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов в комплексном лечении тромбоза глубоких вен», которая посвящена оптимизации фармакотерапии венозного тромбоза крайне актуальна для здравоохранения.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

В диссертационной работе Шаталовой О.В. впервые на региональном уровне изучена эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у больных ТГВ в условиях специализированных отделений г. Волгограда. Проведение ретроспективного описательного фармакоэпидемиологического исследования позволило оценить исходный уровень подготовки врачей к внедрению современных международных рекомендаций по фармакотерапии венозных тромбозов и определить пути повышения эффективности лечения.

Впервые проанализирован объем розничных продаж лекарственных средств группы «Антикоагулянты» на уровне РФ и на региональном уровне.

В соответствии с концепцией доказательной медицины научно обоснованными признаются результаты клинических исследований, которые проведены на основе принципов клинической эпидемиологии, позволяющие свести к минимуму как систематические, так и случайные ошибки. Шаталова О.В. сделала обобщающие выводы с оценкой и интеграцией результатов в мета-анализе, который выполнен в соответствии со всеми требованиями, предъявляемыми к систематическим обзорам.

В результате выполненного проспективного рандомизированного исследования диссертантом изучена эффективность, безопасность и приверженность антикоагулянтной терапии с определением взаимосвязи между развитием геморрагических осложнений и степенью риска возникновения кровотечений с использованием валидизированной шкалы HAS-BLED.

Автор выполнил комплексный фармакоэкономический анализ применения новых пероральных антикоагулянтов при ТГВ, что является основополагающим в современной системе оценки медицинской технологии.

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

Диссертационная работа Шаталовой Ольги Викторовны выполнена в объеме, отвечающим поставленным задачам. Статистическая обработка материала подтверждает достоверность полученных результатов и делает научно-обоснованными выводы и практические рекомендации. Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационном исследовании, обоснованы. Исследование выполнено на высоком методическом уровне и достаточном количестве клинического материала.

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

Диссертация оформлена в традиционном стиле, написана грамотным литературным языком, читается с большим интересом, демонстрирует способность автора к анализу полученных фактов. Работа изложена в традиционном стиле на 235 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, четыре главы собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и условных обозначений, список литературы и 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.

В разделе «Введение» диссертантом четко определены цели и задачи исследования, ее новизна, научная и практическая значимость. Представлены грамотно сформулированные положения, выносимые на защиту. Необходимо отметить, что материалы диссертации были широко представлены в виде тезисов и докладов на зарубежных, международных и Всероссийских конгрессах, форумах и совещаниях.

В главе «Обзор литературы» проанализированы и представлены современные данные о проблеме венозных тромбозмболических 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

В главе «Материалы и методы» четко описаны все основные методики исследования.

Третья глава посвящена результатам фармакоэпидемиологического исследования, которое состояло из двух частей: сравнительное описательное фармакоэпидемиологическое исследование методом ретроспективного анализа данных первичной медицинской документации до и после регистрации НОАК на территории РФ по показанию лечение и профилактика ТГВ и фармакоэпидемиологический анализ объема розничных продаж пероральных антикоагулянтов на региональном уровне. Были изучены частота, структура назначения ЛС для лечения ТГВ в стационаре и степень достижения целевых значений показателей коагулограммы на фоне терапии прямыми и непрямыми антикоагулянтами. Оценивалась эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии в условиях реальной клинической практики. Сравнительный анализ объема потребления DDD антикоагулянтов за 2012 и 2015 гг. показал тенденцию в увеличении качественного и количественного уровня применения данной группы лекарственных средств. Во второй части представлены результаты анализа базы данных розничного аудита о продажах лекарственных средств в денежном (российский рубль) и в натуральном выражении (количество упаковок). Полученные данные свидетельствуют о значительном росте объема розничных продаж пероральных антикоагулянтов, как на уровне РФ, так и на региональном уровне.

В четвертой главе представлены результаты мета-анализа эффективности и безопасности новых оральных антикоагулянтов и стандартной терапии венозных тромбоэмболических осложнений. Анализ выполнен на высоком методологическом уровне. Проанализировано 1746 систематических обзоров по названиям и резюме. Для выполнения количественного синтеза данных (мета-анализа) включено 5 РКИ. В общей

сложности для анализа эффективности включено 18632 пациента, для анализа безопасности - 18718 пациентов. Результат мета-анализа показал, что НОАК по сравнению со стандартной терапией (эноксапарин / варфарин) венозных тромбозов сопоставимы по эффективности, но превосходят по безопасности, демонстрируя достоверное уменьшение частоты самых тяжёлых кровотечений – интракраниальных и желудочно-кишечных.

В пятой главе автор приводит результаты проспективного рандомизированного сравнительного исследования в параллельных группах, посвященного оценке эффективности и безопасности терапии ингибитора фактора Ха свертывающей системы крови – ривароксабана, ингибитора Па фактора свертывающей системы крови – дабигатрана этексилат по сравнению со стандартной терапией (эноксапарин натрия/варфарин) у пациентов с ТГВ. Автором показано, что применение шкалы риска развития геморрагических осложнений HAS-BLED позволило прогнозировать риск развития кровотечения на фоне терапии антикоагулянтами в стратифицированных группах. Результаты проспективного исследования показали, что у пациентов, которые получали НОАК (ривароксабан и дабигатран), частота геморрагических осложнений была статистически меньше, чем в группе варфарина. Все эпизоды геморрагических осложнений (больших и клинически значимых небольших) характеризовались тенденцией к более частому развитию у пациентов, получавших варфарин.

В шестой главе представлены результаты фармакоэкономического анализа. При выполнении анализа «затраты/эффективность», автором показано, что терапия пероральными антикоагулянтами ривароксабаном и дабигатраном является наиболее экономически эффективной по сравнению со стандартной терапией, поскольку характеризуется меньшими затратами и большей эффективностью. Анализ «влияния на бюджет» является важным дополнением к анализу «затраты-эффективность» и позволяет провести более полную экономическую оценку новой технологии. Диссертант выполнил данный анализ посредством построения математической модели,

которая позволит лицам, принимающим решение оценить возможные экономические последствия включения ривароксабана или дабигатрана в перечни лекарственных препаратов для медицинского применения с учетом изменения частоты использования стандартной схемы лечения ТГВ (эноксапарин/варфарин). Выполненные расчеты показали, что наращивая долю назначений НОАК ривароксабана и дабигатрана до 100%, можно добиться экономии бюджета до 50,1%.

В главе седьмой проведено обобщение и обсуждение результатов, полученных в ходе исследования. Проводится интерпретация полученных данных и сравнение с результатами других исследователей.

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

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.

Результаты диссертационного исследования Шаталовой Ольги Викторовны апробированы на профильных научно-практических конференциях регионального, федерального и международного уровня.

В автореферате кратко представлено основное содержание диссертации.

Значимость результатов, полученных в диссертации, для теории и практики

Научная значимость выполненного диссертационного исследования заключается, прежде всего, в проведении мета-анализа РКИ по изучению

эффективности и безопасности применения оральных антикоагулянтов при ВТЭО. Автор спланировала пострегистрационное изучение эффективности и безопасности ривароксабана и дабигатрана при венозных тромбозах. Помимо этого, диссертант определил соответствие фармакотерапии ТГВ отечественным клиническим рекомендациям до и после регистрации новых оральных антикоагулянтов.

Значимость результатов диссертационной работы для практического здравоохранения характеризуется совершенствованием и оптимизацией антикоагулянтной терапии ТГВ.

Практическая значимость основных положений проведенной научно-исследовательской работы определяется возможностью их применения врачами хирургами, кардиологами, клиническими фармакологами и организаторами здравоохранения.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний по диссертации нет. В процессе знакомства с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Почему при проведении клинико - экономического анализа при расчете прямых затрат Вы учитывали только стоимость эноксипарина натрия у оригинального/ референтного препарата?
2. Каков объем розничных продаж пероральных антикоагулянтов прямого и непрямого действия в Волгоградской области?

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, посвящена актуальной проблеме и является завершенным научно-квалификационным исследованием, в котором автором решена актуальная проблема – оптимизация фармакотерапии тромбоза

глубоких вен на основании комплексной клинико-экономической оценки применения пероральных антикоагулянтов (ривароксабана и дабигатрана).

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, методическому уровню, объему 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.

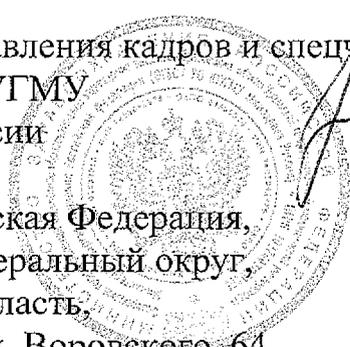
Официальный оппонент

доктор медицинских наук
по специальности 14.03.06
Фармакология, клиническая фармакология,
профессор кафедры поликлинической терапии
и клинической фармакологии
ФГБОУ ВО ЮУГМУ
Минздрава России



Кетова Галина Григорьевна

Начальник управления кадров и спецчасти
ФГБОУ ВО ЮУГМУ
Минздрава России



Казаква Татьяна Владимировна

454092, Российская Федерация,
Уральский Федеральный округ,
Челябинская область,
г. Челябинск, ул. Воровского, 64
Телефон: +7 (351) 232-73-71
E-mail: kanc@chelsma.ru

Публикации, близкие к тематике диссертационного исследования

1. **Кетова, Г.Г.** Персонализированная медицина: реализация фармакогенетики в практике [Текст] / Барышева В.О, Кетова Г.Г. // Непрерывное медицинское образование и наука. – 2016 – Т.1. №1. С. 4 – 7.
2. **Кетова, Г.Г.** Роль соматических заболеваний в реализации неблагоприятных исходов и осложнений беременности, ассоциированных с протромботическим состоянием системы гемостаза [Текст] / Бузян Л.О., Кетова Г.Г., Долгушина В.Ф., Черных С.Л. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2015. – Т. 64. №4. – С. 76 – 81.
3. **Кетова, Г.Г.** Комплексный подход и современные технологии в преподавании клинической фармакологии [Текст] / Кетова Г.Г. и [др.] // Непрерывное медицинское образование и наука. – 2015 – Т.10. №2. С. 8 – 10.
4. **Кетова, Г.Г.** Фармакоэкономический анализ лекарственных средств с учетом клинической эффективности и комплаентности [Текст] / Кетова Г.Г. и [др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа – 2011. – Т. 24. - №4. – С. 74 – 76.