

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Верткина Аркадия Львовича 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

Диссертация Шаталовой Ольги Викторовны посвящена исследованию актуальной проблемы клинической фармакологии: оптимизации фармакотерапии тромбоза глубоких вен. Социальная значимость венозного тромбоза определяется возможными осложнениями, возникающими как в острый (ТЭЛА), так и в отдаленный период (посттромбофлебитический синдром, хроническая постэмболическая легочная гипертензия).

Являясь потенциально обратимым и предотвратимым состоянием, ВТЭО входят в число основных причин смертности населения от кардиоваскулярных осложнений в развитых странах, что определяет поиск новых терапевтических подходов к лечению и профилактике данной группы заболеваний.

Согласно опубликованным рекомендациям, антикоагулянтная терапия венозных тромбозов является основополагающей и показана всем больным до верификации диагноза при подозрении на него в случае отсутствия противопоказаний. В настоящее время, помимо стандартной терапии (нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины и антагонисты витамина К - варфарин), в нашем распоряжении на фармацевтическом рынке появились прямые оральные антикоагулянты – дабигатран и ривароксабан.

Завершены крупномасштабные многоцентровые исследования по изучению эффективности и безопасности данных препаратов по сравнению со стандартной терапией ТГВ. Доказан лучший профиль безопасности дабигатрана и ривароксабана при сопоставимой эффективности.

Данные, полученные в ходе РКИ дают информацию об эффективности и безопасности новых технологий, но для организаторов здравоохранения остается непонятным насколько новая медицинская технология может оптимально работать в российских условиях. Именно поэтому фармакоэкономические исследования играют большую роль в принятии решений в здравоохранении.

Учитывая вышеизложенное, 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 проведенных исследований и полученных результатов

В диссертационной работе Шаталовой О.В. впервые на основании аналитического фармакоэпидемиологического исследования на региональном уровне получены данные об эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у стационарных пациентов ТГВ специализированных отделений в реальной клинической практике.

После регистрации прямых оральных антикоагулянтов на территории РФ с целью изучения существующих «моделей» применения данных лекарственных препаратов инициировано повторное сравнительное одномоментное описательное аналитическое фармакоэпидемиологическое исследование методом ретроспективного анализа данных первичной медицинской документации больных с ТГВ.

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

Выполнен мета-анализ эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов при венозных тромбозах и тромбоэмболических осложнениях.

Выполнено пострегистрационное проспективное клиническое исследование с целью дополнительного сбора данных о безопасности применения антикоагулянтной терапии в условиях реальной клинической практики с определением взаимосвязи между развитием геморрагических осложнений и степенью риска возникновения кровотечений с использованием валидизированной шкалы HAS-BLED у больных ТГВ.

Выполнен анализ «затраты-эффективность», «влияние на бюджет» и анализ чувствительности применения новых пероральных антикоагулянтов при ТГВ, что является основополагающим в современной системе фармакоэкономической оценки.

Диссертантом разработан алгоритм применения антикоагулянтной терапии у пациентов с ТГВ на основании значимых предикторов оценки геморрагических осложнений и по результатам фармакоэкономического анализа.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Методы исследования, использованные в работе, адекватны и соответствуют всем поставленным задачам исследования. Статистическая обработка материала подтверждает достоверность полученных результатов и делает научно-обоснованными выводы и практические рекомендации. Исследование хорошо спланировано, проведено на высоком методическом уровне и достаточном количестве клинического материала. Каждый последующий этап исследования базируется на результатах предыдущего.

При выполнении фармакоэпидемиологического исследования проанализированы данные, предоставленные Территориальным фондом обязательного медицинского страхования (ТФОМС) Волгоградской области.

Проанализировано более 1000 историй болезни, из которых 400 отобраны для детального анализа. Фармакоэпидемиологическое

исследование с целью изучения структуры назначения, потребления, эффективности и безопасности фармакотерапии ТГВ выполнено до и после регистрации новых пероральных антикоагулянтов, что, несомненно, делает выводы научно обоснованными.

На основании анализа базы данных розничного аудита России (Маркетинговое агентство IMS Health) оценена доля розничных продаж в денежном выражении (российский рубль); доля розничных продаж в натуральном выражении (количество упаковок).

На втором этапе диссертационного исследования проанализировано 1746 систематических обзоров, выполнен мета-анализ эффективности (включено 18632 пациента) и безопасности (включено 18718 пациентов).

На третьем этапе в проспективном клиническом исследовании обследовано 172 пациента. Непосредственное участие в исследовании приняло 105 пациентов.

Экономическая оценка проводилась с перспективы российской системы здравоохранения.

Достоверность результатов, полученных в экспериментальной части исследования, обеспечена использованием достаточного числа наблюдений, формированием однородных по клинико-демографическим характеристикам групп наблюдения, сравнения и контроля, использованием современных методов лабораторных и инструментальных исследований, а также методов статистической обработки данных.

**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, 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.

Введение отражает состояние исследуемой проблемы, автором четко сформулирована цель и задачи исследования, ее новизна, научная и практическая значимость, представлены положения, выносимые на защиту, сведения об апробации результатов.

В первой главе «Обзор литературы», автор на основании глубокого анализа имеющихся научных данных представляет современные взгляды на состояние изучаемой проблемы. Необходимо отметить, что автором проанализированы данные мировых экспертов-аналитиков по прогнозу числа заболеваемости ТГВ и ТЭЛА во всем мире. Рассматриваются основные принципы антикоагулянтной терапии, критерии оценки эффективности и безопасности применения антикоагулянтной терапии.

Во второй главе дается подробное описание в соответствии с основными законодательными и нормативными требованиями дизайна исследования. Дизайн исследования соответствует цели и задачам работы. Четко и грамотно обоснованы методы фармакоэпидемиологического, фармакоэкономического анализа.

Третья глава посвящена результатам комплексного фармакоэпидемиологического исследования методом ретроспективного анализа данных первичной медицинской документации стационарных больных специализированных медицинских учреждений. Для определения фактического потребления ЛС, в качестве международного стандарта для качественной характеристики лекарственных назначений, использовалась АТС/DDD-методология ВОЗ. DDD – анализ является методом экспертизы рациональности назначения лекарств, который дает общую картину, позволяющую принимать соответствующие управленческие решения.

Проанализирован сегмент DU90 % и определено соответствие действующему на момент госпитализации Перечню ЖНВЛП.

Поскольку объем продаж отражает доступность медицинской помощи для широких слоев населения, снабжение лекарственными средствами стационаров, а также компетентность врачей при назначении данного класса препаратов, диссертант проанализировал обзор развития мирового рынка розничных продаж лекарственных средств компании IMS Healt.

В четвертой главе представлены результаты систематического обзора, мета-анализа эффективности и безопасности прямых оральных антикоагулянтов и стандартной терапии венозных тромбозмболических осложнений. Анализ выполнен на высоком методологическом уровне.

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 IIa фактора свертывающей системы крови – дабигатрана этексилат по сравнению со стандартной терапией (эноксапарин натрия/варфарин) у пациентов с ТГВ. Применение шкалы HAS-BLED позволило прогнозировать риск развития кровотечения на фоне терапии антикоагулянтами в стратифицированных группах у больных ТГВ. Результаты проспективного исследования показали, что у пациентов, которые получали ривароксабан и дабигатран, частота геморрагических осложнений была статистически меньше, чем в группе варфарина.

Шестая глава диссертационного исследования посвящена результатам комплексного фармакоэкономического анализа, который выполнен в соответствии с требованиями и рекомендациями по методике проведения фармакоэкономического анализа. Проведенный фармакоэкономический анализ показал, что целесообразно использовать ривароксабан и дабигатран для лечения ТГВ как альтернатива стандартной терапии.

В седьмой главе автором представлен 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.

Материалы диссертации опубликованы в 51 печатных работах, из них 22 в изданиях, рекомендованных ВАК 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 и методология работы. Иллюстрированный материал отражает существо выполненных исследований. Диссертация и автореферат написаны очень грамотно, легко читаются.

Значимость результатов, полученных в диссертации, для теории и практики

На основании результатов данного исследования автором рекомендовано назначение ривароксабана и дабигатрана для лечения ТГВ, поскольку данные лекарственные средства сопоставимы по эффективности, но превосходят по безопасности стандартную терапию (эноксапарин натрия/варфарин).

Научная значимость результатов диссертационного исследования заключается в проведении систематического обзора, мета-анализа РКИ по изучению эффективности и безопасности применения оральных антикоагулянтов при ВТЭО.

Практическая значимость результатов диссертационной работы заключается в повышении эффективности и безопасности антикоагулянтной

терапии венозных тромбозов путем применения прогностической шкалы HAS-BLED для оценки риска развития геморрагических осложнений.

Результаты фармакоэкономического анализа с позиции системы здравоохранения позволяют рекомендовать ривароксабан и дабигатран в качестве альтернативы стандартной терапии, поскольку достижение эффекта требует в два раза меньших затрат.

Замечания по диссертационной работе

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

1. Отсутствуют какие-либо данные о применении апиксабана (Эликвиса) в РФ, кроме указания на низкие продажи. Почему он не выбран в качестве препарата для сравнения?
2. В проспективном исследовании в каждой группе были кровотечения. Однако, не понятно, после констатации факта кровотечения какова была тактика? Как останавливали кровотечение и что в отношении НОАК – отменены, продолжили, перевели на НФГ?
3. В качестве препаратов лечения и сравнения выбраны только оригинальные препараты. Это, вероятно, повлияло на результат фармакоэкономического анализа (например, использован Клексан в качестве прямого анти-коагулянта). Чем вы это обоснуете?

Заключение

Диссертационная работа Шаталовой Ольги Викторовны на тему «Сравнительная клиничко-экономическая оценка эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов в комплексном лечении тромбоза глубоких вен», выполненная при научном консультировании академика РАН Владимира Ивановича Петрова, представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, посвящена актуальной проблеме и является законченной научно-квалификационной исследовательской работой, в которой на основании сравнительного клиничко-экономического

анализа разработан алгоритм 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,
заведующий кафедрой терапии,
клинической фармакологии и
скорой медицинской помощи
ФГБОУ ВО МГМСУ
им. А.И. Евдокимова
Минздрава России

Верткин Аркадий Львович

Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО МГМСУ
им. А.И. Евдокимова
Минздрава России
доктор медицинский наук, профессор



Васюк Юрий Александрович

127473, г. Москва,
ул. Делегатская, д.20, стр.1
Телефон: 8 (495) 609-67-00
E-mail: msmsu@msmsu.ru

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 тромбо-цитов 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.