В Диссертационный Совет Д 208.008.02
ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный
медицинский университет МЗ РФ»

УТВЕРЖДАЮ
Ректор ГБОУ ВПО «Воронежский государственный
медицинский университет им. Н.Н. Бурденко
Министерства здравоохранения РФ

д.м.н., профессор _____ И.Э. Есауленко

«__» _____ 2016

Отзыв

ведущей организации – ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Владислава Сергеевича Горбатенко «Фармакоэкономические аспекты применения новых пероральных антикоагулянтов при венозных тромбозах и тромбоэмболических осложнениях», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06. Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы диссертационной работы и её связь с соответствующими отраслями науки и практики

Настоящее диссертационное исследование посвящено оптимизации фармакотерапии венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Тромбоз венозного русла и легочная эмболия являются важной медико-социальной проблемой, представляя собой одну из основных причин смертности и инвалидизации населения в экономически развитых странах.

В настоящее время антикоагулянтная терапия является основой лечения больных ВТЭО для предотвращения повторных тромбозов, тромбоэмболий, посттромботического синдрома (ПТФС) и хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензии (ХТЭЛГ). Частота применения оптимальных

режимов антикоагулянтной терапии в реальной клинической практике по-прежнему остается низкой. В течение длительного времени основным препаратом для длительной антикоагулянтной терапии был варфарин, практическое использование которого сопровождалось развитием геморрагических осложнений, частота которых составляет до 10-15%.

Последнее десятилетие ознаменовалось появлением на фармацевтическом рынке целого ряда новых антикоагулянтов-селективных ингибиторов фактора Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) и прямых ингибиторов Па (тромбина) - дабигатран, которые обеспечили возможность дальнейшего усовершенствования антитромботической терапии. В Российской Федерации зарегистрированы три новых пероральных антикоагулянта: ривароксабан, апиксабан и дабигатран.

В связи со старением населения и увеличением частоты ВТЭО, расходы на лечение данной нозологии будут постоянно возрастать.

Выбор медицинских технологий для лечения ВТЭО в отечественном здравоохранении необходимо рассматривать по результатам оценки клинической и экономической эффективности. Это может быть обеспечено проведением фармакоэкономического анализа, результаты которого могут способствовать не только оптимальному выбору эффективной терапии, но и адекватному финансированию.

Поставленная диссертантом цель исследования - оптимизация фармакотерапии венозных тромбоэмболических осложнений на основе оценки результатов фармакоэкономических исследований позволила сформулировать основные задачи. Использование современных фармакоэкономических методов, в том числе моделирование исходов трех различных схем фармакотерапии в условиях практического здравоохранения, открывает возможность получить новые данные о использовании НОАК. Учитывая высокую летальность при ВТЭО, сложность подбора режима дозирования варфарина, диссертационная работа, посвященная новым пероральным антикоагулянтам, является актуальной и своевременной.

Научная новизна проведенного исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций

Впервые в регионе проведено фармакоэпидемиологическое исследование, которое позволило автору получить данные о структуре врачебных назначений лекарственных средств при лечении ВТЭО на стационарном этапе, оценить объем потребления лекарственных препаратов у этой группы пациентов.

В Российской Федерации впервые выполнен мета-анализ эффективности и безопасности применения новых пероральных антикоагулянтов, а также проведено исследование эффективности и безопасности применения антикоагулянтов у лиц старше 75 лет, с нарушенной функцией почек и при онкологических процессах.

При решении поставленных автором задач выполнен сетевой мета-анализ, в основе которого лежит методология непрямых сравнений.

В диссертационном исследовании произведена фармакоэкономическая оценка применения новых пероральных антикоагулянтов в терапии ВТЭО с использованием методов «затраты-эффективность» и «влияния на бюджет». Это позволило выделить наиболее предпочтительные схемы лечения данной нозологии, использование которых позволит обоснованно расходовать средства системы здравоохранения с максимальным клинико-экономическим эффектом. Достоверность полученных результатов определена в ходе фармакоэкономического анализа «чувствительности».

Значимость результатов, полученных в диссертации, для теории и практики

Полученные в работе Горбатенко Владислава Сергеевича данные имеют большое научно-практическое значение, предоставляют организаторам здравоохранения и практическим врачам сведения о затратах на фармакотерапию ВТЭО с возможностью клинического применения новых пероральных антикоагулянтов с позиции доказательной медицины.

На основании полученных данных автором показано, что сегмент DU90% объема потребления лекарственных средств полностью соответствует списку ЖНВЛП на момент проведения фармакоэпидемиологического исследования и представлен в основном препаратами для патогенетической терапии. Среди недостатков фармакотерапии выделены низкие показатели назначения антагонистов витамина К, в частности варфарина, при расчете среднесуточных доз (меньше 1 DDD).

Итогом выполненного автором мета-анализа эффективности и безопасности антикоагулянтов для профилактики и лечения ВТЭО показано, что варфарин и новые пероральные антикоагулянты обладают сопоставимой эффективностью. В то же время анализ безопасности показал снижение риска геморрагических осложнений при использовании новых пероральных антикоагулянтов, что имеет важное значение на фоне длительного приема препаратов.

Достоинством работы является субгрупповой мета-анализ эффективности антикоагулянтов у лиц старше 75 лет. При этом доказана эффективность ривароксабана, дабигатрана и апиксабана, которые достоверно снижали частоту ВТЭО у пациентов данной возрастной группы. Одновременно для исходов, оценивающих эффективность, включая ВТЭО, тромбоз глубоких вен, тромбоемболию легочной артерии статистически достоверных различий между тремя новыми антикоагулянтами не выявлено.

В соответствии с методикой Bucher Н.С., автором впервые выполнен сетевой мета-анализ не прямых сравнений. Подобный подход дает возможность представить относительно сопоставимое влияние новых пероральных антикоагулянтов на конечные точки эффективности и безопасности при ВТЭО. Полученные данные свидетельствуют о преимуществе апиксабана, как более безопасного антикоагулянта (по частоте геморрагических осложнений) из зарегистрированных в настоящее время препаратов данной группы.

В диссертации при выполнении фармакоэкономического исследования использована методика моделирования «древо решений». Автором построе-

ны математические модели, проведена оценка расходов при клиническом применении пероральных антикоагулянтов. В результате фармакоэкономического анализа «стоимость-эффективность» фармакотерапия ВТЭО ривароксабаном, дабигатраном и апиксабаном обеспечивает наибольшую эффективность и наименьшие затраты по сравнению с традиционной терапией. Отмеченные особенности обуславливают минимальный коэффициент эффективности затрат.

Поскольку схемы терапии с применением НОАК являлись доминирующими в проведенном исследовании, автор выполнил анализ «влияния на бюджет», который стал логичным дополнением к анализу «затраты-эффективность». Результаты анализа «влияния на бюджет» демонстрируют возможность снижения нагрузки на бюджет при включении НОАК в схемы лечения ВТЭО. Возможная экономия ресурсов системы здравоохранения при лечении 1000 пациентов составляет около 3 млн рублей по сравнению с традиционной терапией. На эту сумму можно дополнительно пролечить 98 человек.

Полученные автором результаты имеют существенное значение для практического здравоохранения, поскольку способствуют оптимизации фармакотерапии ВТЭО на основе фармакоэкономического анализа, оценки эффективности и безопасности применения новых пероральных антикоагулянтов (ривароксабан, дабигатран, апиксабан).

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты фармакоэкономического исследования по применению НОАК при ВТЭО позволяют научно обосновать методические подходы к выбору наиболее эффективных, безопасных и экономически оправданных схем лечения ВТЭО. Все это дает возможность для снижения затрат бюджета здравоохранения на основе включения инновационных препаратов в перечень ЖНВЛП.

Результаты работы включены в материалы лекций на кафедре клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии и клинической аллергологии Волгоградского государственного медицинского университета, а также используются на семинарских занятиях для практических врачей ФУВ.

Оценка структуры и содержания диссертационной работы

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми Министерством образования и науки РФ. Работа изложена на 135 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы (глава 1), описание материалов и методов исследования (глава 2), три главы собственных исследований (главы 3-5), обсуждение (глава 6), выводы, практические рекомендации, иллюстрирована 22 таблицами и 23 рисунками. Список литературы содержит 192 источника, включая 66 отечественных и 126 зарубежных авторов. Основные разделы диссертации полностью согласуются с целью и задачами исследования.

В первой главе «Обзор литературы» (стр. 13-44) освещены вопросы заболеваемости и распространённости ВТЭО, подробно рассматриваются зарубежные эпидемиологические исследования. Диссертантом отмечено, что в Российской Федерации отсутствуют фармакоэпидемиологические исследования по данному направлению. Значительный объем главы посвящен эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии. Достаточно подробно рассматривается значение оценки медицинских технологий в современной системе здравоохранения. На основании имеющихся литературных данных соискателем обоснована необходимость выполнения фармакоэкономических исследований применения аписабана, ривароксабана и дабигатрана в условиях отечественного здравоохранения.

Во второй главе представлено описание материалов и методов (стр. 44-62). Приведены исчерпывающие данные о применённых автором методах исследования. На каждом этапе четко сформулированы критерии включения/

исключения. Детально рассмотрена методология проведения мета-анализа и непрямых сравнений. Представлены основные инструменты для отбора, оценки полученных данных, расчета результатов. Очень подробно, в соответствии с правилами и условиями проведения фармакоэкономического исследования, описаны все этапы работы.

Третья глава посвящена результатам одномоментного ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования. Это позволило автору оценить стереотипы лечения ВТЭО в условиях стационара.

Четвертая глава содержит результаты мета-анализа эффективности и безопасности НОАК (ривароксабан, дабигатран, апиксабан) в сравнении со стандартной терапией ВТЭО.

В пятой главе представлены результаты фармакоэкономического анализа применения новых пероральных антикоагулянтов при ВТЭО. Экономическая оценка проведена с позиции системы здравоохранения Российской Федерации.

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

Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования резюмируют полученные сведения, являются обоснованными и достоверными, соответствуют поставленным в работе задачам.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат отражает содержание диссертации. Материал изложен в логичной последовательности соответственно главам диссертации. Автореферат иллюстрирован 14 рисунками и включает 8 таблиц для облегчения восприятия фактических данных.

Материалы диссертации опубликованы в 17 печатных работах, из них 9 – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией 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 соответствует паспорту специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки): п.12 «Проведение метаанализа и систематического анализа», п.16 «Изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний путем проведения ретроспективных и проспективных фармакоэпидемиологических исследований», п.17 «Фармакоэкономические исследования стоимости различных лечебных и профилактических режимов назначения лекарственных средств».

Замечания по диссертационной работе

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

1. В результате исследования получены научно обоснованные данные, позволившие обосновать методические подходы к выбору наиболее эффективных и экономически оправданных схем лечения ВТЭО. Каким образом автор планирует дальнейшее внедрение результатов работы в практическое здравоохранение ?
2. Какие методы фармакоэкономического анализа наиболее целесообразно внедрять в клиническую практику для оценки новых медицинских технологий ?
3. Фармакотерапия каким пероральным антикоагулянтом является экономически наиболее целесообразной для расхода средств бюджета здравоохранения ?

Заключение

Диссертация Горбатенко Владислава Сергеевича «Фармакоэкономические аспекты применения новых пероральных антикоагулянтов при венозных тромбозных осложнениях» является законченной научно-

квалификационной работой, которая по актуальности, научной новизне, использованным методам и полученным результатам, отвечает требованиям требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства РФ № 842 от 24.09.2013г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06. Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол № 10 от 31 мая 2016 г).

Заведующий кафедрой клинической фармакологии
ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский
университет им. Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
д.м.н., профессор

Г.А. Батищева

394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Тел.:(473) 259-38-05

Факс.: (473) 253-00-05

e-mail: mail@vsmaburdenko

Подпись д.м.н., профессора Г.А. Батищевой удостоверяю:

Секретарь Ученого совета ГБОУ ВПО

«Воронежский государственный медицинский
университет им. Н.Н. Бурденко»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук

Л.А. Титова

« ___ » _____ 2016 г.

Публикации, близкие к теме диссертации

1. Батищева Г.А., Чернов Ю., Чернов С.Ю. Опыт организации региональной службы клинической фармакологии. // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. - 2011. - № 4. - С. 78.
2. Чернов С.Ю., Лавлинская Л.И., Батищева Г.А. Модернизация здравоохранения и оптимизация оказания лекарственной помощи населению Воронежской области // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - 2011. - №.4. – С. 854 - 856.
3. Батищева Г.А. Фармакоэкономический анализ закупок медикаментов в многопрофильном педиатрическом стационаре / Батищева Г.А., Чернов Ю.Н., Сомова М.Н. и [др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - 2012. - №3. - С. 819-822.
4. Батищева Г.А. Фармакологическая коррекция железодефицитной анемии при беременности / Батищева Г.А., Мубаракшина О.А., Сомова М.Н. и [др.] // Акушерство и гинекология. 2015. № 12. С. 122-126.
5. Батищева Г.А. Информационная система для контроля побочного действия лекарственных препаратов / Кургалин С.Д., Батищева Г.А., Максимов А.В. и [др.] // Информатизация процессов формирования открытых систем на основе СУБД, АСНИ и систем искусственного интеллекта. - 2015. - С. 81-82.