ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертацию Горбатенко Владислава Сергеевича

«Фармакоэкономические аспекты применения новых пероральных антикоагулянтов при венозных тромбозах и тромбоэмболических осложнениях», представленную к защите в диссертационный совет Д 208.008.02 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность избранной темы диссертационной работы

В настоящее время венозные тромбозы и тромбоэмболии (ВТЭО), объединяющие понятия тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочных артерий, остаются серьезной клинической и медико-социальной проблемой, как в Российской Федерации, так и других странах мира.

Лица с этой патологией составляют значительную долю от общего числа пациентов стационаров лечебных учреждений на оказание медицинской помощи которым расходуются значительные финансовые средства системы здравоохранения.

Стандартной медицинской технологией для консервативного лечения ВТЭО является фармакотерапия парентеральными антикоагулянтами с антагонистами витамина К. Среди препаратов этой группы наиболее используемым антикоагулянтом в течение ряда лет был препарат варфарин. Однако практика использования варфарина сопряжена со значительными клиническими трудностями, связанными с высокой индивидуальной вариабельностью его фармакодинамики и фармакокинетики и необходимостью лабораторного мониторинга для подбора оптимальной дозы.

В последнее время арсенал лекарственных средств для лечения ВТЭО в Российской Федерации пополнился рядом новых препаратов. В их числе ингибитор Па-фактора свертывания – дабигатрана этиксилат и два ингибитора Ха-фактора – ривароксабан и апиксабан. Судя по результатам международных рандомизированных клинических исследований эти препараты показали сопоставимую эффективность в сравнении со стандартной терапией низкомолекулярным гепарином и варфарином, но при этом имели преимущества в плане безопасности, поскольку при их применении достоверно снижался риск развития геморрагических осложнений.

В то же время в России в настоящее время отсутствуют полноценные фармакоэкономические исследования, посвященные проблеме применения этих новых пероральных антикоагулянтов для лечения ВТЭО, что предопределило цель и задачи исследования.

Исходя из вышеизложенного, тему диссертационного исследования Горбатенко В.С., посвященного оптимизации фармакотерапии венозных тромбоэмболических осложнений на основе сравнительной фармакоэкономической оценки применения известных и новых антикоагулянтов следует считать актуальной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Все полученные фактические данные были подвергнуты статистической обработке с использованием адекватных поставленным задачам методов и их достоверность не вызывает сомнения. Научные положения, выводы и практические рекомендации сформулированные в диссертации, обоснованы анализом большого массива данных международных многоцентровых клинических исследований и профессионально выполненным мета-анализом эффективности новых

пероральных антикоагулянтов (дабигатрана, ривароксабана и апиксабана) по сравнению с традиционной терапией ВТЭО.

Анализ чувствительности данных мета-анализа подтвердил, что новые антикоагулянты обладают более благоприятным профилем безопасности. Построенные фармакоэкономические модели выполнены в соответствии с рекомендациями Международного общества фармакоэкономических исследований и оценки результатов (ISPOR). Выводы и рекомендации основаны на результатах собственных исследований, логично вытекают из материалов диссертации и не противоречат современным научным представлениям.

Научные положения, выводы и рекомендации сформулированные в диссертации обладают несомненной новизной.

Так, в рамках диссертационного исследования впервые на примере Волгоградского региона России проведена оценка качества фармакотерапии ВТЭО на стационарном этапе лечебного процесса. Впервые с использованием мета-анализа и непрямых сравнений оценена эффективность и безопасность новых лекарственных препаратов из группы пероральных антикоагулянтов. Впервые разработаны математические модели и составлено «древо решений» на основе которых сделаны рекомендации об экономической выгоде для системы здравоохранения от внедрения в лечебных процесс новых пероральных антикоагулянтов при ВТЭО.

Научная и практическая значимость полученных соискателем результатов

Полученные в работе Горбатенко В.С. результаты имеют научное и практическое значение. В рамках работы показано, что даже на стационарном этапе лечебного процесса врачи сталкиваются с проблемами оценки эффективности и безопасности при назначении антикоагулянтов. Анализ медицинской документации позволил установить, что более четверти

всех пациентов не получают пероральные антикоагулянты при выписке из стационара.

В ходе проведенного мета-анализа было достоверно показано, что применение новых пероральных антикоагулянтов уменьшает риск развития кровотечений. Диссертантом с использованием методологии непрямых сравнений убедительно продемонстрировано преимущество Апиксабана перед другими препаратами этой группы с точки зрения безопасности антикоагулянтной терапии.

В качестве достоинства работы следует отметить, что фармакоэкономическое моделирование проводилось с использованием большого массива данных содержащих обобщенные результаты 5 международных многоцентровых рандомизированных клинических исследований (общее количество пациентов более 18 тысяч). В результате использования нескольких взаимодополняющих видов клинико-экономического анализа автор показал, что применение новых пероральных антикоагулянтов снижает расходы системы здравоохранения за счет уменьшения частоты геморрагических осложнений.

Полученные в результате выполнения диссертации новые научные знания могут быть использованы в университетских программах последипломного образования врачей. В настоящее время результаты работы включены в лекционные курсы и семинарские занятия на кафедре клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии и клинической аллергологии ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета.

Общий практический итог полученных диссертантом результатов состоит в том, что разработана, научно обоснована и предложена для внедрения в медицинскую практику комплексная клинико-экономическая модель оптимизации фармакотерапии пациентов с ВТЭО, основанная на использовании более эффективных и безопасных пероральных антикоагулянтов нового поколения.

Общая оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация написана по традиционной схеме, изложена на 135 страницах машинописного текста и оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011 «Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления».

Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, трех глав собственных результатов, их обсуждений, выводов и практических рекомендаций. В текст работы включены 22 таблицы и 23 рисунка, а список литературы содержит достаточное количество источников (66 отечественных и 126 зарубежных).

Содержание разделов диссертации традиционно.

Введение содержит обоснование актуальности темы диссертационного исследования, приведены аргументы, указывающие на недостаточную степень научной разработанности проблемы, сформулированы цель и задачи работы.

В первой главе, автором продемонстрировано хорошее знание литературы по изучаемой теме, дан подробный анализ современного состояния проблемы фармакотерапии ВТЭО. Значительное внимание в литературном обзоре посвящено роли оценки медицинских технологий для построения современной системы здравоохранения. Детально рассмотрены фармакоэкономические исследования при лечении ВТЭО, проведенные зарубежными авторами.

Во второй главе дано описание дизайна исследования, которое было проведено в три этапа. Подробно рассмотрены методология включения рандомизированных клинических исследований в мета-анализ, оценка их качества, описаны особенности работы с программным обеспечением для проведения мета-анализа. Освещены особенности проведения непрямых сравнений и фармакоэкономического моделирования. В качестве положительного характеристики методического уровня работы следует

отметить, что при проведении мета-анализа была использована современная методология, разработанная на основе Кокрановского руководства по систематическим обзорам медицинских вмешательств (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions., 2015). Для непосредственного проведения мета-анализа было использовано современное программное обеспечение RevMan Review Manager (Cochrane Collaboration).

В следующих трех главах представлены результаты собственных клинических исследований автора.

В третьей главе описаны результаты одномоментного ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования фармакотерапии ВТЭО. Автор тщательно проанализировал ассортимент и объем потребления лекарственных средств применяемых для лечения ВТЭО. Полученные данные объективно характеризуют типичную практику лечебного процесса и свидетельствуют о необходимости совершенствования методов антикоагулянтной терапии ВТЭО на примере конкретного лечебного учреждения.

В четвертой главе представлены результаты мета-анализа эффективности и безопасности препаратов группы антикоагулянтов при ВТЭО. Следует особо отметить, что такие исследования выполнены автором впервые в Российской Федерации. Показано превосходство новых пероральных антикоагулянтов в снижении риска развития геморрагических осложнений. Впервые выполнены не прямые сравнения инновационных лекарственных средств апиксабана, ривароксабана и дабигатрана. В отсутствие прямых сравнительных исследований подобный подход для сравнения, по крайней мере, дает возможность представить относительно сопоставимое влияние этих препаратов на конечные точки эффективности и безопасности при ВТЭО. Полученные результаты позволили автору сделать практически важное заключение, что при сопоставимой эффективности ривароксабана, дабигатрана и апиксабана, именно апиксабан должен рассматриваться в качестве наиболее безопасного (по частоте

геморрагических осложнений) из зарегистрированных в настоящее время в Российской Федерации препаратов данной фармакотерапевтической группы.

Пятая глава посвящена результатам фармакоэкономического исследования антикоагулянтных лекарственных препаратов. С этой целью диссертантом был использован метод «анализ затраты-эффективность» и «анализ влияния на бюджет». Для определения устойчивости полученных результатов проведен однофакторный анализ чувствительности метода. Из материалов этой главы становится очевидным значение знаний клинической фармакологии для совершенствования организации системы здравоохранения.

Материалы данной главы (таблица 5.7, таблица 5.9) убедительно показывают, что применение новых пероральных антикоагулянтов позволяет расходовать средства системы здравоохранения с максимальным клинико-экономическим эффектом.

В шестой главе «Обсуждение результатов» приводится обобщённое описание и подробное обсуждение полученных результатов, их сопоставление с литературными данными.

Диссертацию завершают 8 выводов, основанных на результатах анализа клинических данных полученных диссертантом.

В целом, структура работы и последовательность проведения различных этапов исследования имеет логический характер, для каждой поставленной задачи найдено эффективное решение.

Автореферат отражает основное содержание диссертации и оформлен в соответствии с современными требованиями.

Публикации по теме диссертации

Основные положения диссертационной работы достаточно полно представлены в научной печати. По материалам диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них 9 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской

Федерации для публикаций основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Замечания и вопросы по содержанию и оформлению диссертации

Положительно оценивая результаты квалификационной работы в целом, при знакомстве с текстом диссертации возникают некоторые замечания и вопросы.

В качестве замечания следует отметить:

Рационально было бы включить в диссертацию раздел «Заключение по обзору литературы», а не ограничиваться краткими выводами по отдельным подразделам, что позволило бы в большей степени систематизировать обширный материал и облегчило бы восприятие логики автора при формулировке им цели и задач диссертационного исследования.

При анализе текста диссертации возникло несколько вопросов:

1. В качестве объектов исследования в диссертации были избраны только лекарственные препараты зарубежных компаний. Используются ли отечественные препараты для лечения пациентов с венозными тромбозами и тромбозами с осложнениями?
2. Включены ли исследованные Вами новые пероральные антикоагулянты в разработанные Минздравом России стандарты лечения пациентов с венозными тромбозами и тромбозами с осложнениями? Если нет, то считаете ли Вы целесообразным внести эти препараты в федеральные стандарты лечения?
3. Для проведения мета-анализа Вами были использованы только результаты зарубежных многоцентровых рандомизированных клинических исследований (табл.4.1.). Были ли в числе участников этих исследований клинические учреждения, локализованные в России?

4. Есть ли вообще сведения о проведении клинических исследований этих новых пероральных антикоагулянтов в России? Если такие исследования проводились, то были ли они опубликованы и являются доступными для медицинского сообщества их результаты.
5. Известны ли Вам сведения о создании оригинальных отечественных пероральных антикоагулянтов или подготовке отечественными разработчиками аналогов изученных Вами зарубежных препаратов в плане импортозамещения?

Сделанное замечание и заданные вопросы носят дискуссионный характер и не снижают общего положительного мнения о диссертационной работе.

Соответствие диссертации заявленной научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 12. «Проведение метаанализа и систематического анализа» и 17. «Фармако-экономические исследования стоимости различных лечебных и профилактических режимов назначения лекарственных средств» паспорта специальности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Горбатенко Владислава Сергеевича «Фармакоэкономические аспекты применения новых пероральных антикоагулянтов при венозных тромбоэмболических осложнениях», является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи – разработка комплексного клинико-экономического подхода для оптимизации фармакотерапии пациентов с венозными тромбоэмболическими

осложнениями - имеющей важное значение для фармакологии и клинической фармакологии.

По актуальности темы, методическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов, выводов и практических рекомендаций работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

Ученый секретарь
ФГБУ «Научный центр экспертизы
средств медицинского применения»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

А.Н. Яворский

Москва, 127051, Россия, г. Москва, Петровский бульвар, д. 8,
Тел.: +7 (495) (495) 234-61-06
E-mail: alexyavorsky@expmed.ru

« ____ » мая 2016 г.

Публикации близкие к теме диссертации

1. Яворский А.Н. Культура безопасной лекарственной терапии. / Хохлов А.Л., Игнатъев В.С., Сеницина О.А. // Ярославль, Ремдер, 2011, 156 с.
2. Яворский А.Н. Оценка медицинских технологий: международный опыт / Стародубов В.И., Каграманян И.Н., Хохлов А.Л. [и др.] // М. АИРМ, - 2012, - 102 с.
3. Яворский А.Н. Некоторые аспекты назначения и продвижения лекарственных препаратов «вне инструкции» / Бунятян Н.Д., Утешев Д.Б., Коробов Н.В. // Медицинские технологии. Оценка и выбор. -2010, -№ 2,- С. 49-53.
4. Яворский А.Н. Экспертные критерии оценки безопасности лекарственной терапии у пожилых пациентов / Р.Д. Сюбаев, Г.Н. Енгальчева, Васильев А.Н. и др. // Вестник Росздравнадзора, - 2011, -№4, С.56-61.
5. Яворский А.Н. Оценка факторов риска средств передовой терапии/ Аляутдин Р.Н., Романов Б.К., Бунятян Н.Д., и др.// Безопасность и риск фармакотерапии, 2015, № 1, С. 7-12.