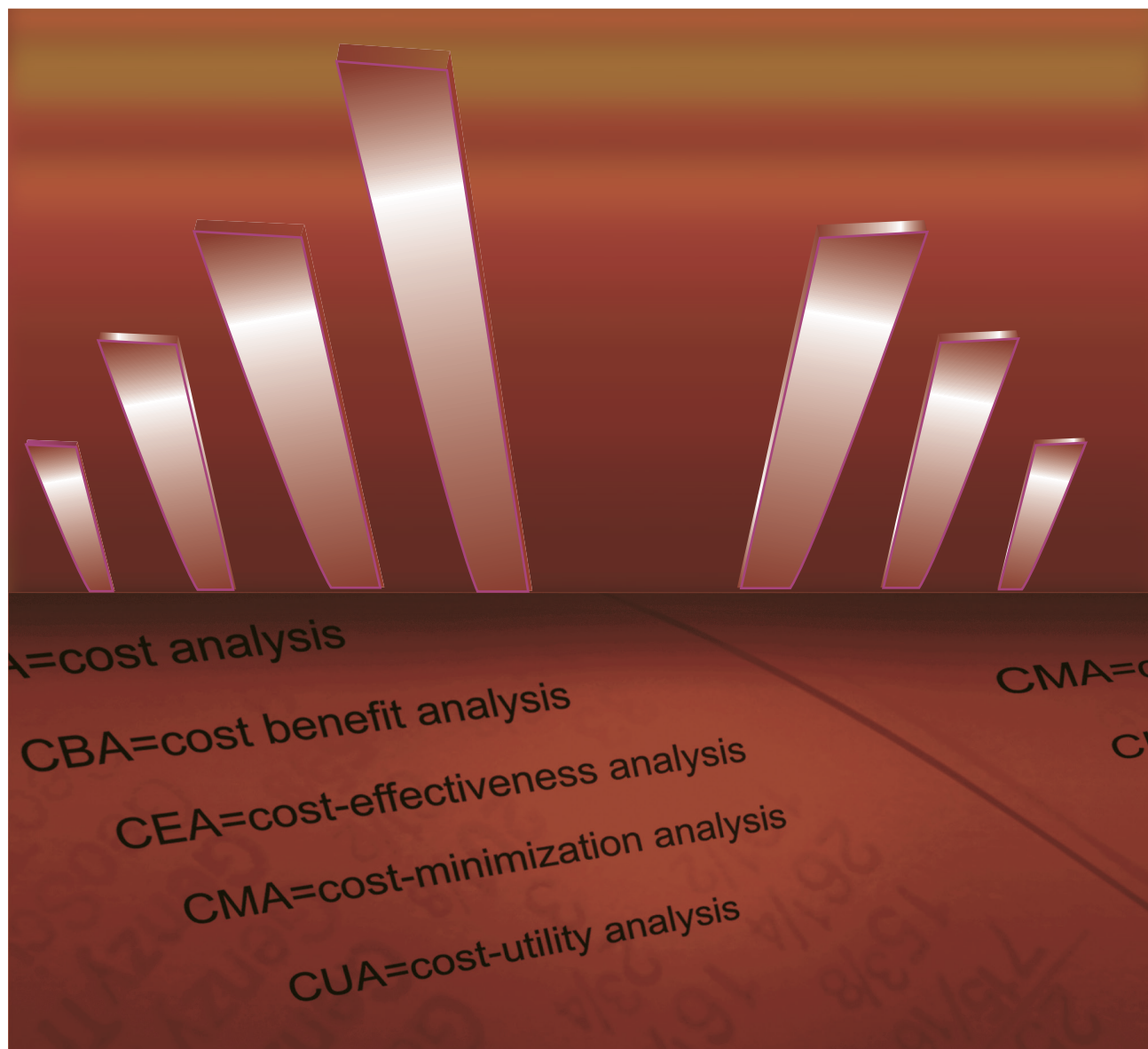


Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

ISSN 2070-4909

2016 Vol. 9 No3

www.pharmacoeconomics.ru

- Оплата новых дорогостоящих технологий в здравоохранении на основе соглашений по разделению рисков: возможности применения в Российской Федерации
- Определение основных видов научной деятельности и разработок для целей государственной научной политики в странах ОЭСР и России

№3
Том 9
2016

Эффективность и безопасность пероральных антикоагулянтов при венозных тромбозах: не прямые сравнения

Петров В. И., Шаталова О. В., Горбатенко В. С., Фролов Д. В.,
Пономарев Э. А., Маслаков А. С.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

Резюме

Цель исследования – провести сравнительный анализ эффективности и безопасности новых пероральных антикоагулянтов (ривароксабана, дабигатрана и апиксабана) со стандартной терапией венозных тромбозов (ВТЭО). **Материалы и методы.** Проведены не прямые сравнения новых пероральных антикоагулянтов. **Результаты.** Для выполнения не прямого сравнения включено пять рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ). Статистически достоверных различий между тремя новыми антикоагулянтами (ривароксабан, дабигатран, апиксабан) для исходов, оценивающих эффективность, включая ВТЭО, тромбоз глубоких вен и тромбоз легочной артерии, не выявлено. Риск развития массивных кровотечений на фоне терапии дабигатраном выше, чем в случае назначения апиксабана $OR=2,36$; 95% ДИ 1,15–4,82. В сравнении с дабигатраном апиксабан достоверно реже вызывает все клинически значимые кровотечения ($OR=1,43$; 95% ДИ 1,06–1,93). При не прямом сравнении по конечной точке комбинации всех клинически значимых кровотечений ривароксабан уступает дабигатрану и апиксабану ($OR=1,49$; 95% ДИ 1,17–1,91 и $OR=2,13$; 95% ДИ 1,66–2,74 соответственно). **Заключение.** При сопоставимой эффективности ривароксабана, дабигатрана и апиксабана последний обладает более благоприятным профилем безопасности (по частоте геморрагических осложнений) из зарегистрированных в настоящее время препаратов данной группы.

Ключевые слова

РКИ, не прямые сравнения, новые пероральные антикоагулянты, венозные тромбозы, ривароксабан, дабигатран, апиксабан.

Статья поступила: 13.07.2016 г.; в доработанном виде: 21.09.2016 г.; принята к печати: 20.10.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Петров В. И., Шаталова О. В., Горбатенко В. С., Фролов Д. В., Пономарев Э. А., Маслаков А. С. Эффективность и безопасность пероральных антикоагулянтов при венозных тромбозах: не прямые сравнения. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2016; 3: 3–7.

EFFICACY AND SAFETY OF THE ORAL ANTICOAGULANTS IN THE MANAGEMENT OF VENOUS THROMBOEMBOLISM: INDIRECT COMPARISON

Petrov V. I., Shatalova O. V., Gorbatenko V. S., Frolov D. V., Ponomarev E. A., Maslakov A. S.

Volgograd State Medical University of the Ministry of Health Russian Federation

Summary

Objective. The aim was to perform an indirect comparisons of the effectiveness and safety of new oral anticoagulants (NOACs) in the management of venous thromboembolism (VTE). **Material and methods.** In the absence of a head-to-head comparisons, indirect comparison was done using the method proposed by Butcher et al. **Results.** The indirect comparison included 5 RCTs. Apixaban, rivaroxaban and dabigatran were equally effective in preventing recurrent symptomatic VTE, deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Dabigatran increased major bleeding risk compared to apixaban $RR=2.36$; 95% CI 1.15–4.82 and the risk major or clinical relevant non-major (CRNM) bleedings $RR=1.43$; 95% CI 1.06–1.93. Dabigatran and apixaban were associated with the significant lower risk of major and CRNM bleeding compared with rivaroxaban $RR=1.49$; 95% CI 1.17–1.91 and $RR=2.13$; 95% CI 1.66–2.74. **Conclusions.** There were no statistically significant differences between apixaban, dabigatran and rivaroxaban in effectiveness. Apixaban treatment associated with the most favorable safety profile of the NOACs.

Key words

RCTs, indirect comparison, new oral anticoagulants, venous thromboembolism, rivaroxaban, apixaban, dabigatran.

Received: 13.07.2016; in the revised form: 21.09.2016; accepted: 20.10.2016.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Petrov V. I., Shatalova O. V., Gorbatenko V. S., Frolov D. V., Ponomarev E. A., Maslakov A. S. Efficacy and safety of the oral anticoagulants in the management of venous thromboembolism: indirect comparison. FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2016; 3: 3-7 (in Russian).

Corresponding author

Address: pl. Pavshikh Bortsov, 1, g. Volgograd, 400131.

E-mail address: shov_med@mail.ru (Shatalova O. V.).

Венозные тромбозомболические осложнения (ВТЭО), объединяющие понятия тромбоза глубоких вен и тромбозомболии легочных артерий (ТЭЛА), на протяжении многих десятилетий остаются одними из актуальных клинических проблем, затрагивающих профессиональную сферу врачей всех без исключения специальностей [2].

Несмотря на то, что антикоагулянтная терапия является основой лечения больных тромбозом глубоких вен (ТГВ), цель которого – предотвращение повторных тромбозов, тромбозомболий, смертельных исходов, а также осложнений – посттромботического синдрома (ПТФС) и хронической тромбозомболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ), частота применения оптимальных режимов антикоагулянтной терапии в реальной клинической практике по-прежнему остается низкой [3,4].

До недавнего времени основным пероральным антикоагулянтом был варфарин. Однако его применение было сопряжено со значительными практическими сложностями, связанными с необходимостью лабораторного мониторинга, подбором дозы, вариабельностью ответа и фармакокинетическими особенностями.

На сегодняшний день одобрены к применению управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) и зарегистрированы на территории РФ новые пероральные антикоагулянты: ривароксабан (Ксарелто), дабигатран (Прадакса) и апиксабан (Эликвис) [1]. Это, в свою очередь, расширило возможности фармакотерапии ВТЭО. Принятие решений в современной медицине – это в первую очередь выбор в пользу того или иного конкретного лекарственного препарата. Согласно принципам доказательной медицины, принятие решения (в данном случае – выбор лекарственного препарата) должно основываться только на имеющихся доказательствах, полученных в ходе рандомизированных контролируемых исследований (РКИ).

Поскольку в настоящее время нет прямых сравнений новых пероральных антикоагулянтов (НОАК), возможно проведение не прямых сравнений (indirect comparison), которые представляют собой статистические сравнения эффекта друг друга относительно группы контроля. Возможность подобных сравнений имеет место быть, поскольку в качестве препарата сравнения во всех РКИ по изучению эффективности и безопасности НОАК выступает стандартная терапия ВТЭО (эноксапарин/варфарин).

Цель исследования – оценка сравнительной эффективности и безопасности новых пероральных антикоагулянтов при лечении ВТЭО на основании данных крупных РКИ методом не прямых сравнений.

Материалы и методы

При выполнении не прямого сравнения за основу взята модель, предложенная Н. С. Bucher с соавт. [6].

В поисковых системах PubMed, Embase, MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) был проведен поиск по ключевым словам: «рандомизированное контролируемое ис-

следование (РКИ), клиническое испытание, ривароксабан, дабигатран, апиксабан, ВТЭО, новые пероральные антикоагулянты, новые оральные антикоагулянты, randomized controlled trials (RCTs), Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban, Deep Vein Thrombosis, new oral anticoagulants (NOACs)». Ограничения по дате и языку публикаций отсутствовали. Списки литературы проверялись вручную, а электронные архивы клинических исследований использовались для поиска дополнительных исследований по данной теме.

Для проведения не прямого сравнения выполнен систематический обзор клинических исследований (РКИ), посвященных эффективности и безопасности НОАК при лечении ВТЭО, ТГВ, ТЭЛА. Найденные исследования анализировались по следующим критериям: дизайн, критерии включения/исключения, число и характеристики включенных пациентов.

В соответствии с этой методикой для проведения не прямого сравнения препарата «А» и препарата «С» при наличии прямых сравнений «А-В» и «В-С» выполнены следующие действия:

1. Рассчитаны значения относительного риска (ОР) одной альтернативы и второй из опубликованных прямых сравнений двух медицинских технологий;

2. Проведено не прямое сравнение одной альтернативы «А» относительно другой «С»: $OP_{AC} = OP_{AB} / OP_{BC}$.

3. Кроме непосредственной оценки (ОР) проведена оценка 95% доверительного интервала (ДИ), при этом величина стандартного отклонения не прямого сравнения рассчитывалась с учетом значений стандартных отклонений двух прямых сравнений:

$$SE(\ln OP_{AC}) = \sqrt{SE(\ln OP_{AB})^2 + SE(\ln OP_{BC})^2}.$$

Определен относительный эффект (d) в сравниваемых исследованиях: dAB и dBC. В качестве d рассчитан ОР и 95% ДИ.

Методика не прямого сравнения (indirect treatment comparison, ITC) позволяет получить научно-обоснованную информацию с помощью статистических методов. Для проведения не прямого сравнения требуется, чтобы исследования обладали равной достоверностью и обобщаемостью.

При проведении не прямого сравнения НОАК и традиционной терапии определяли ОР и 95% ДИ по каждому исходу. В случае если сравнение двух альтернатив было представлено только одним РКИ, рассчитывали ОР и 95% ДИ с использованием данных, представленных в этом РКИ. Если сравнение было представлено более чем одним РКИ, использовался расчет методом фиксированных эффектов для получения объединенного ОР и 95% ДИ. Полученные данные (ОР и 95% ДИ) об эффективности и безопасности разных НОАК подвергали сравнению между собой. Схема проведенного не прямого сравнения НОАК представлена на рисунке 1.

Результаты и их обсуждение

В соответствии с критериями включения для выполнения не прямого сравнения включено пять РКИ, в которых оценивали эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов для профилактики и лечения ВТЭО:

1. EINSTEIN-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients With Acute Symptomatic Deep Vein Thrombosis);
2. EINSTEIN-PE (Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism);
3. RE-COVER (Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism);
4. RE-COVER II (Dabigatran Etxilate versus Warfarin for 6 m Treatment for Acute Symptomatic Venous Thromboembolism);
5. AMPLIFY (Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy).

EINSTEIN-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients With Acute Symptomatic Deep Vein Thrombosis) – много-центровое рандомизированное открытое исследование со слепой оценкой, управляемое по событиям, предпринимаемое с целью доказательства, что монотерапия ривароксабаном не уступает стандартной терапии у пациентов острым ТГВ. В исследование

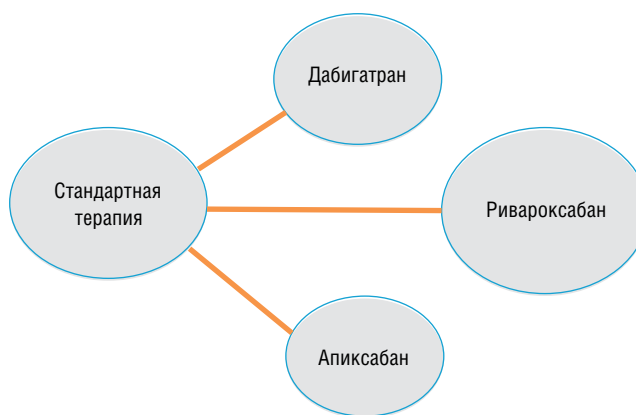


Рисунок 1. Схема непрямого сравнения новых пероральных антикоагулянтов.

РКИ	EINSTEIN-DVT n=3449	EINSTEIN-PE n=4833	RE-COVER n=2539	RE-COVER II n=2568	AMPLIFY n=5395
Дизайн	Открытое	Открытое	Двойное слепое	Двойное слепое	Двойное слепое
Препарат	Ривароксабан	Ривароксабан	Дабигатран	Дабигатран	Апиксабан
Доза изучаемого препарата	15 мг два раза в сутки 21 день, затем 20 мг один раз в сутки	15 мг два раза в сутки 21 день, затем 20 мг один раз в сутки	150 мг два раза в сутки 6 месяцев после парентеральных антикоагулянтов ≥ 5 суток	150 мг два раза в сутки 6 месяцев после парентеральных антикоагулянтов ≥ 11 суток	10 мг два раза в сутки (7 дней), затем 5 мг два раза в сутки
Терапия сравнения	Эноксапарин/варфарин	Эноксапарин/варфарин	Варфарин после парентеральных антикоагулянтов ≥ 5 суток	Варфарин после парентеральных антикоагулянтов ≥ 11 суток	Эноксапарин/варфарин
Критерии включения	ТГВ	ТЭЛА±ТГВ	ВТЭО	ВТЭО	ВТЭО
Длительность исследования	3,6,12 месяцев	3,6,12 месяцев	6 месяцев	6 месяцев	6 месяцев

Таблица 1. Популяции исследований EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, RE-COVER, RE-COVER II, AMPLIFY.

Примечание. Здесь и в других таблицах: ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоэмболия легочных артерий; ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения; РКИ – рандомизированные контролируемые испытания.

Конечные точки	Ривароксабан ОР (95% ДИ)	Дабигатран ОР (95% ДИ)	Апиксабан ОР (95% ДИ)
ВТЭО	0,90 (0,68-1,20)	1,09 (0,76-1,57)	0,84 (0,60-1,18)
ТГВ	0,71 (0,45-1,11)	1,18 (0,75-1,86)	0,61 (0,35-1,06)
ТЭЛА	1,15 (0,75-1,77)	0,95 (0,52-1,75)	1,04 (0,67-1,62)
Массивные кровотечения	0,55 (0,38-0,81)	0,73 (0,48-1,11)	0,31 (0,17-0,55)
Все клинически значимые кровотечения	0,94 (0,82-1,07)	0,63 (0,51-0,78)	0,44 (0,36-0,55)
Летальность	0,97 (0,73-1,27)	1,00 (0,67-1,51)	0,79 (0,53-1,19)

Таблица 2. Парный относительный риск для каждого антикоагулянта.

Технологии сравнения	ОР (95% ДИ)		
	ВТЭО	ТГВ	ТЭЛА
Ривароксабан/ дабигатран	0,83 (0,52-1,32)	0,60 (0,32-1,14)	1,21 (0,57-2,56)
Ривароксабан/ апиксабан	1,07 (0,69-1,67)	1,16 (0,57-2,37)	1,11 (0,60-2,06)
Дабигатран/ апиксабан	1,30 (0,79-2,14)	1,93 (0,95-3,95)	0,91 (0,43-1,94)

Таблица 3. Непрямые сравнения эффективности новых пероральных антикоагулянтов.

Технологии сравнения	ОР (95% ДИ)		
	Массивные кровотечения	Все клинически значимые кровотечения	Летальность
Ривароксабан / дабигатран	0,75 (0,42-1,33)	1,49 (1,17-1,91)	0,97 (0,59-1,59)
Ривароксабан / апиксабан	1,77 (0,89-3,54)	2,13 (1,66-2,74)	1,23 (0,75-2,01)
Дабигатран / апиксабан	2,36 (1,15-4,82)	1,43 (1,06-1,93)	1,27 (0,72-2,25)

Таблица 4. Непрямые сравнения безопасности новых пероральных антикоагулянтов.

включено 3449 (1731/1718) пациентов с острым симптомным проксимальным ТГВ, без сопутствующей симптомной ТЭЛА, подписавшие информированное согласие; продолжительность наблюдения – 3, 6 и 12 месяцев [9].

EINSTEIN-PE (Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism) – многоцентровое рандомизированное открытое исследование со слепой оценкой, управляемое по событиям, предпринимаемое с целью доказательства, что монотерапия ривароксабаном не уступает стандартной терапии у пациентов острой ТЭЛА, как имевшие ТГВ с клиническими проявлениями, так и без него. В исследование включено 4833 (2420/2413); продолжительность наблюдения – 3, 6 и 12 месяцев [10].

RE-COVER (Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism) – международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое с двойной имитацией, не уступающее контролю исследование, которое было проведено самым первым с целью изучения эффективности и безопасности дабигатрана в лечении ВТЭО. В исследование было включено 2539 (1274/1265) пациента; продолжительность наблюдения – 6 месяцев [7].

RE-COVER II (Dabigatran Etexilate versus Warfarin for 6 m Treatment for Acute Symptomatic Venous Thromboembolism) – международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое с двойной имитацией исследование. В исследование было включено 2568 (1279/1289) пациентов с ВТЭО; продолжительность наблюдения – 6 месяцев [8].

AMPLIFY (Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy) – международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование с параллельными группами с целью изучения эффективности и безопасности апиксана в лечении ВТЭО. В исследование включено 5395 (2691/2704) пациентов с ВТЭО продолжительность наблюдения – 6 месяцев [5]. Популяции исследований EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, RE-COVER, RE-COVER II, AMPLIFY представлены в таблице 1.

При выполнении непрямого сравнения (см. табл. 2-4) по шести конечным точкам оценивали эффективность фармакотерапии (частоту рецидивов ВТЭО, ТГВ, ТЭЛА), и безопасность (частота развития массивных кровотечений, клинически значимых кровотечений и летальность).

Для исходов, оценивающих эффективность, включая ВТЭО, ТГВ, ТЭЛА не было выявлено статистически достоверных различий между тремя новыми антикоагулянтами. В то же время при оценке безопасности были выявлены различия между препаратами. Риск массивных кровотечений отличался между дабигатраном и апиксбаном в пользу последнего (ОР=2,36; 95% ДИ 1,15-4,82), также апиксбан достоверно реже вызывает все клинически значимые кровотечения (ОР=1,43; 95% ДИ 1,06-1,93). При непрямом сравнении по конечной точке комбинации всех клинически значимых кровотечений ривароксaban уступает дабигатрану и апиксбану (ОР=1,49; 95% ДИ 1,17-1,91 и ОР=2,13; 95% ДИ 1,66-2,74 соответственно).

Таким образом, выполненное не прямое сравнение пяти РКИ, включавшее в общей сложности 18784 пациента, показало, что НОАК по сравнению со стандартной терапией ВТЭО не уступают по эффективности, при этом превосходят по безопасности. Анализ безопасности, в свою очередь, свидетельствует о статистически значимом снижении риска кровотечений в случае применения НОАК по сравнению со стандартной терапией (энноксапарином и АВК). При этом в наибольшей степени снижалась частота самых тяжелых кровотечений – внутримозговых и желудочно-кишечных.

Заключение

В отсутствие прямых сравнительных исследований подобный подход для сравнения, по крайней мере, дает возможность представить относительно сопоставимое влияние новых пероральных

антикоагулянтов на конечные точки эффективности и безопасности при ВТЭО. При сопоставимой эффективности ривароксана, дабигатрана и апиксана последний обладает более благоприятным профилем безопасности (по частоте геморрагических осложнений) из зарегистрированных в настоящее время препаратов данной группы.

Литература:

1. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/>. Дата обращения: 15.01.16.
2. Кириенко А.И. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий. *Флебология*. 2015; 4 (2): 52с.
3. Петров В.И., Маслаков А.С., Шаталова О.В. Анализ потребления лекарственных средств при лечении тромбоза глубоких вен нижних конечностей. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2013; 4: 12-15.
4. Петров В.И., Шаталова О.В., Маслаков А.С. Мониторинг антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 4: 54-59.
5. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A. et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013; 369: 799-808.
6. Bucher H.C., Guyatt G.H., Griffith L.E., Walter S.D. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 1997; 50: 683-691.
7. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K. et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009; 361: 2342-2352.
8. Schulman S., Kakkar A.K., Goldhaber S.Z. et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014; 129: 764-772.
9. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010; 363: 2499-2510.
10. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1287-1297.

References:

1. State Register of medicines [*Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv (in Russian)*]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/>. Accessed: 15.01.16.
2. Kirienko A.I. *Flebologiya*. 2015; 4 (2): 52s.
3. Petrov V.I., Maslakov A.S., Shatalova O.V. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2013; 4: 12-15.
4. Petrov V.I., Shatalova O.V., Maslakov A.S. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2014; 4: 54-59.
5. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A. et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013; 369: 799-808.
6. Bucher H.C., Guyatt G.H., Griffith L.E., Walter S.D. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 1997; 50: 683-691.
7. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K. et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009; 361: 2342-2352.
8. Schulman S., Kakkar A.K., Goldhaber S.Z. et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014; 129: 764-772.
9. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010; 363: 2499-2510.
10. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1287-1297.

Сведения об авторах:

Петров Владимир Иванович – академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет МЗ РФ. Адрес: пл. Павших Борцов, 1, г. Волгоград, Россия, 400131. Тел.: +7 (8442)385005. E-mail: shov_med@mail.ru.

Шаталова Ольга Викторовна – к.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет МЗ РФ. Адрес: пл. Павших Борцов, 1, г. Волгоград, Россия, 400131. Тел.: +7 (8442)385005. E-mail: shov_med@mail.ru.

Горбатенко Владислав Сергеевич – аспирант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет МЗ РФ. Адрес: пл. Павших Борцов, 1, г. Волгоград, Россия, 400131. Тел.: +7 (8442)385005. E-mail: shov_med@mail.ru.

Фролов Денис Владимирович – д.м.н., доцент кафедры общей хирургии с урологией ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет МЗ РФ. Адрес: пл. Павших Борцов, 1, г. Волгоград, Россия, 400131. Тел.: +7 (8442)385005. E-mail: shov_med@mail.ru.

Пономарев Эдуард Алексеевич – д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет МЗ РФ. Адрес: пл. Павших Борцов, 1, г. Волгоград, Россия, 400131. Тел.: +7 (8442)385005. E-mail: shov_med@mail.ru.

Маслаков Александр Сергеевич – аспирант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет МЗ РФ. Адрес: пл. Павших Борцов, 1, г. Волгоград, Россия, 400131. Тел.: +7 (8442)385005. E-mail: shov_med@mail.ru.

About the authors:

Petrov Vladimir Ivanovich – Academician, MD, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health Russian Federation. Address: pl. Pavshikh Bortsov, 1, g. Volgograd, 400131. Tel.: +7 (8442)385005. E-mail: shov_med@mail.ru.

Shatalova Olga Viktorovna – PhD, assistant of the department of clinical pharmacology and intensive Therapy, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health Russian Federation. Address: pl. Pavshikh Bortsov, 1, g. Volgograd, 400131. Tel.: +7 (8442)385005. E-mail: shov_med@mail.ru.

Gorbatenko Vladislav Sergeevich – graduate student of the Department of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health Russian Federation. Address: pl. Pavshikh Bortsov, 1, g. Volgograd, 400131. Tel.: +7 (8442)385005. E-mail: shov_med@mail.ru.

Frolov Denis Vladimirovich – MD, assistant professor of general surgery with urology, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health Russian Federation. Address: pl. Pavshikh Bortsov, 1, g. Volgograd, 400131. Tel.: +7 (8442)385005. E-mail: shov_med@mail.ru.

Ponomarev Eduard Alekseevich – MD, professor of surgery hospital, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health Russian Federation. Address: pl. Pavshikh Bortsov, 1, g. Volgograd, 400131. Tel.: +7 (8442)385005. E-mail: shov_med@mail.ru.

Maslakov Aleksandr Sergeevich – graduate student of the Department of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health Russian Federation. Address: pl. Pavshikh Bortsov, 1, g. Volgograd, 400131. Tel.: +7 (8442)385005. E-mail: shov_med@mail.ru.