

На правах рукописи

Маслаков Александр Сергеевич

**ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ
ТЕРАПИИ ПЕРОРАЛЬНЫМИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ
ПРИ ТРОМБОЗЕ ГЛУБОКИХ ВЕН**

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Волгоград – 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

академик РАН, заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор

Петров Владимир Иванович

Официальные оппоненты:

Журавлева Марина Владимировна - доктор медицинских наук, профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры.

Шпигель Александр Семенович - доктор медицинских наук, профессор, кафедра доказательной медицины и клинической фармакологии ИПО ФГБОУ ВО "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения российской Федерации, заведующий кафедрой.

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Астраханский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2016 г. в ____ часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.008.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (www.volgmed.ru) ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

Автореферат разослан «___» _____ 2016 г.

Ученый секретарь
Диссертационного Совета,
доктор биологических наук

Бугаева Любовь Ивановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Венозные тромбозмболические осложнения (ВТЭО), самой частой причиной которых является тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), и исследовательские усилия, направленные на улучшение помощи больным с ТГВ, представляют серьезную проблему современного здравоохранения. ВТЭО являются одной из основных причин смертности и инвалидизации населения в экономически развитых странах (Heit J.A., 2015; Goldhaber S.Z., 2015).

В Европе ежегодно заболеваемость ВТЭО составляет более 1 млн человек, в США около 600000 человек (Yusuf H.R. et al., 2012; Mahan C., 2012; Heit J., 2015, Heit J.A., 2016). Риск рецидива ТГВ максимален в течение 6-12 месяцев после первого эпизода, однако сохраняется на протяжении 10 лет. После перенесенной ТЭЛА рецидивы ВТЭО за 5 лет возникают с частотой 22% для ТГВ или ТЭЛА и 10,6% только для ТЭЛА (Eischer L., 2009). Экспертами Global Data прогнозируется рост числа заболеваемости ВТЭО во всем мире: в 2013 году данный показатель составлял 221,63 случай на 100000 населения в год, к 2023 году ожидается его увеличение до 234,27 случаев на 100000 населения в год (GlobalData, 2016).

Основой лечения венозных тромбозмболий является антикоагулянтная терапия, которая эффективна, но при этом не лишена недостатков (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозмболических осложнений, 2015). Назначение антикоагулянтов позволяет уменьшить частоту рецидивов тромбоза, но увеличивает риск развития геморрагических осложнений, возникновение которых сопряжено с увеличением частоты неблагоприятных исходов.

В течение длительного времени основным препаратом для длительной антикоагулянтной терапии был антагонист витамина К - варфарин, практическое использование которого сопровождалось развитием геморрагических осложнений, частота которых составляла 10-15% в год (Levine M.N., 2001; Khan F., Datta Y.H., 2015).

На сегодняшний день одобрены к применению Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) и Европейским медицинским агентством (European Medicine Agency, EMA) и зарегистрированы на территории РФ новые пероральные антикоагулянты (НОАК): ривароксабан (Ксарелто), дабигатрана этексилат (Прадакса) и апиксабан (Эликвис) (Государственный реестр лекарственных средств <http://grls.rosminzdrav.ru/>). Это, в свою очередь, расширило возможности дальнейшего усовершенствования антитромботической терапии.

Селективный ингибитор фактора Ха – ривароксабан является первым зарегистрированным препаратом в РФ по показанию «лечение ТГВ и ТЭЛА, а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА». В настоящее время доступны результаты как рандомизированных исследований, так и регистров, посвящённых изучению антикоагулянтной терапии ривароксабаном венозных тромбозов, изучению факторов, способствующих развитию геморрагических осложнений. Создана прогностическая шкала оценки риска развития кровотечений HAS-BLED, использовать которую на практике рекомендуют современные международные руководства по лечению венозных тромбозмболий с целью оптимизации антикоагулянтной фармакотерапии и повышения ее безопасности.

Однако, до настоящего времени не было ни одного исследования, в котором были изучены как отдельные факторы, так и шкалы для оценки суммарного риска развития

кровотечений. Это обстоятельство обусловило выбор темы, формулировку основной цели и задач исследования для ее достижения.

Степень научной разработанности проблемы

Степень научной разработанности проблемы безопасной терапии ВТЭО остается недостаточно высокой и основывается, в основном, на работах зарубежных ученых.

Проведенные крупные рандомизированные клинические исследования (РКИ), посвященные эффективности и безопасности ривароксабана в лечении ВТЭО (EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE), показали схожую эффективность ривароксабана и стандартной терапии с достоверным снижением частоты больших кровотечений на 46% в группе ривароксабана (Prins M.H. et al., 2013). Мета-анализ Robertson L. et al. выявил снижение риска возникновения кровотечений на 45% при назначении ингибиторов фактора Ха для лечения ТГВ (Robertson L., Kesteven P., McCaslin J.E., 2015). Но, несмотря на благоприятный профиль безопасности ривароксабана, показанный в многоцентровых исследованиях, возникает сложность в экстраполяции полученных данных в повседневную клиническую практику в виду строгого отбора пациентов в исследованиях и тщательного за ними наблюдения.

Учитывая отсутствие на сегодняшний день стандартизированных лабораторных показателей состояния системы свертывания крови и доступного универсального антидота для ривароксабана, интерес представляют исследования, посвященные оценке прогностической возможности специальных шкал по определению риска развития кровотечений.

Данное диссертационное исследование является оригинальным и позволяет прогнозировать риск развития геморрагических осложнений на фоне антикоагулянтной терапии ривароксабаном.

Цель исследования - оптимизация фармакотерапии венозных тромбозов путем повышения безопасности применения антикоагулянтных препаратов.

Задачи исследования:

1. оценить структуру назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей в условиях реальной клинической практики;
2. оценить эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей в условиях реальной клинической практики;
3. определить частоту выявления и структуру нежелательных лекарственных реакций на антитромботические препараты в регионе по данным Волгоградского регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств;
4. оценить прогностическое значение шкалы HAS-BLED для стратификации пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей по риску развития геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии;
5. оценить частоту развития кровотечений, охарактеризовать кровотечения по степени тяжести, локализации при назначении стандартной терапии (эноксапарин/варфарин) и ривароксабана у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей;
6. разработать алгоритм тактики назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей на основании выявленных значимых предикторов геморрагических осложнений.

Научная новизна

Впервые на основании результатов ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования на региональном уровне получены данные об эффективности и безопасности

антикоагулянтной терапии, частоте достижения целевых значений лабораторных показателей гипокоагуляции у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей.

Впервые изучены на региональном уровне частота регистрации и структура неблагоприятных побочных реакций антитромботических средств, выявленных методом спонтанных сообщений, определены серьезность и предсказуемость этих НЛР, а также причинно-следственная связь "лекарственное средство - неблагоприятная побочная реакция" ("ЛС-НЛР").

Впервые определена взаимосвязь между развитием геморрагических осложнений и степенью риска возникновения кровотечений с использованием валидизированной шкалы HAS-BLED у российских пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей.

Впервые разработан алгоритм по назначению антикоагулянтных препаратов на основании выявленных значимых предикторов геморрагических осложнений в условиях реальной клинической практики.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты диссертационного исследования послужили обоснованием внедрения в практику работы клинических фармакологов, сосудистых хирургов, кардиологов назначения НОАК ривароксабана при ТГВ.

Полученные данные имеют существенную научную ценность, поскольку оценка риска развития геморрагических осложнений с помощью прогностической шкалы HAS-BLED при ТГВ позволила научно обосновать подходы к выбору более безопасной и не менее эффективной антикоагулянтной терапии.

Результаты работы включены в программы дополнительного профессионального образования на кафедре клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета.

Методология и методы исследования

Методологической основой проведения исследования послужили труды зарубежных и отечественных ученых в области клинической фармакологии, доказательной медицины, медицинской статистики.

При проведении исследования были применены философские и общенаучные методы научного познания (методы выкопировки, типологизации, синтеза, абстрагирования, систематизации, структурно-функционального моделирования), а также специальные медицинские методы (ретроспективный анализ, метод спонтанных сообщений, метод проведения проспективных исследований).

Положения, выносимые на защиту

1. В условиях реальной клинической практики назначение антикоагулянтных препаратов и достижение целевой гипокоагуляции у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей (на примере г. Волгограда) не соответствуют современным мировым и общероссийским рекомендациям по ведению пациентов с ВТЭО.

2. НЛР, зарегистрированные методом спонтанных сообщений на фоне терапии антитромботическими препаратами, в большинстве случаев представлены кровотечениями (чаще большими), развившимися при приеме варфарина.

3. Применение прогностической шкалы HAS-BLED позволяет оценить риск развития геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии и снизить число кровотечений у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов достигнута за счет применения в качестве методологической и теоретической базы фундаментальных трудов отечественных и зарубежных ученых в области доказательной медицины, клинической фармакологии, сердечно-сосудистой хирургии, а также за счет отсутствия внутренней противоречивости результатов.

Материалы диссертации были представлены в виде тезисов и докладов на III Евразийском конгрессе кардиологов (Москва, 2014); XVII, XXI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2010; 2014); Научно-практической конференции «Современные возможности лечения и профилактики ТГВ и ТЭЛА» (Волгоград, 2014); Российско-Украинском венозном форуме «от Днепра до Дона» (Ростов-на Дону, 2013); Всероссийском совещании «Актуальные вопросы клинической фармакологии и лекарственного обеспечения» (Смоленск, 2013; Саратов, 2014; Пятигорск 2016); VI Всероссийской конференции «Функциональная диагностика - 2014» (Москва, 2014); VIII, X национальном конгрессе с международным участием «Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в Российской Федерации» (Ростов-на-Дону, 2014; Нижний Новгород, 2016), X юбилейной научно – практической конференции 12 Ассоциации флебологов России (Нижний Новгород, 2014); 68-й, 70-й, 71-й, 72-й, 73-й и 74-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 2010; 2012; 2013; 2014; 2015; 2016); 74-й Всеукраинской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием "Современные аспекты медицины и фармации" (Запорожье, Украина, 2014); Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции (54 ежегодной сессии Российского кардиологического научно-производственного комплекса) "Достижения современной кардиологии" (Москва, 2014); XVIII Региональной конференции молодых исследователей Волгоградской области (Волгоград, 2013); Всероссийской научной конференции, посвященной 90-летию со дня рождения профессора А.А. Никулина "Экспериментальная и клиническая фармакология: научные чтения" (Рязань, 2013); 24-м Конгрессе Европейской и Средиземноморской лиги по борьбе с тромбозомболическими заболеваниями (Стамбул, Турция, 2016).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В **главе 1** проанализированы и представлены современные данные о проблеме венозных тромбозомболических осложнений. В первой части обзора литературных данных приводится разносторонний анализ и оценка безопасности применения антикоагулянтов прямого и непрямого действия в лечении венозных тромбозомболий. Во второй части представлены результаты РКИ, метаанализов безопасности применения нефракционированного гепарина (НФГ), низкомолекулярных гепаринов (НМГ), антагонистов витамина К, а также новых пероральных антикоагулянтов при ВТЭО. Обобщены результаты наблюдательных программ (регистров), которые позволяют систематизировать информацию относительно эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии, подтвердить результаты крупных РКИ и определить возможность оказания более эффективной помощи на всех уровнях организации здравоохранения. В заключительной части проанализировано применение прогностических шкал для оценки риска развития геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии.

В **главе 2** представлены материалы и методы, использованные для проведения исследования. В основу работы положены клинические наблюдения и исследования,

выполненные на кафедре клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ ФГБОУ ВО Волгоградского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации в соответствии с перспективным планом научно-исследовательских работ. Проведение исследования одобрено на заседании Комиссии по экспертизе диссертационных исследований Регионального Независимого Этического Комитета (протокол № 185-2013 заседания РНЭК от 25 октября 2013 года). Утвержденный протокол исследования не содержал замечаний, изменений и дополнений. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики Good Clinical Practice (GCP), этическими принципами Хельсинкской Декларации и Правилами проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации.

На первом этапе проведено одномоментное аналитическое ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование. Были оценены стереотипы лечения ВТЭО в условиях стационара. Проведен анализ данных, предоставленных Территориальным фондом обязательного медицинского страхования (ТФОМС) Волгоградской области по страховым случаям оказания стационарной медицинской помощи взрослому населению с основными диагнозами по МКБ-10: I80.1, I80.2, I80.3, за период с 01.01.2012 по 31.12.2012. За исследуемый период в стационары города Волгограда и области госпитализировано 916 пациентов. В городе Волгограде госпитализирован 371 больной с ТГВ.

Индивидуальную регистрационную карту (ИРК) заполняли на каждую вторую историю болезни госпитализированных пациентов, отобранную случайным образом, которые соответствовали следующим критериям:

1. пациенты 18 лет и старше;
2. первичный окклюзионный ТГВ одно - и/или двусторонней локализации, подтвержденный по данным компрессионного дуплексного ангиосканирования вен нижних конечностей.

В каждой ИРК детально отображалась вся лекарственная терапия, указанная в листах назначений (МНН, ТН, лекарственная форма, разовая/ суточная доза ЛС, кратность приема; продолжительность терапии). Среди лабораторных показателей гемостаза фиксировались: количество тромбоцитов в общем анализе крови (ОАК), время свертывания крови (ВСК), протромбиновое время и протромбиновый индекс (ПТИ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО). В ИРК фиксировали все внесенные изменения в фармакотерапию в зависимости от показателей лабораторных тестов.

Эффективность терапии анализировали на основании следующих критериев: кратность назначения НМГ; суточная доза НМГ, АВК и ее титрация; достижение целевых значений АЧТВ в 1,5-2,5 раза выше верхней границы нормы при назначении парентеральных антикоагулянтов (НФГ); достижение терапевтического диапазона МНО 2,0-3,0 для пероральных антикоагулянтов; время достижения целевого МНО (длительность этапа подбора дозы). Неэффективность терапии определялась как количество значений МНО ниже терапевтического диапазона (менее 2,0).

Безопасность терапии оценивали по следующим показателям: частота развития кровотечений (на основании данных медицинской документации), частота и количество выхода значений АЧТВ выше 2,5 раз от верхней границы нормы; частота и количество значений МНО больше 3,0.

На втором этапе проведено аналитическое описательное исследование методом спонтанных сообщений с целью анализа частоты и структуры НПР или неэффективности ЛС, зарегистрированных в Волгоградской области за период с 2010 по 2015 года. Проанализированы карты-извещения о подозреваемой НПР или неэффективности ЛС, предоставленные Волгоградским региональным центром мониторинга безопасности лекарственных средств (РЦМБЛС) за исследуемый период (руководитель - д.м.н. О.Н. Смусева). Степень достоверности причинно-следственной связи «ЛС-НПР» оценивалась по алгоритму Наранжо. Тип НПР определялся с помощью классификации Rawlins M.D., 1997; Dollery C.T., Rawlins M.D., 1987; Edwards I.R., Aronson J.K., 2000.

На третьем этапе выполнено простое открытое рандомизированное сравнительное исследование в параллельных группах по оценке безопасности терапии нового перорального антикоагулянта - ингибитора фактора Ха свертывающей системы крови - ривароксабана и стандартной терапии (эноксапарин натрия/варфарин) у пациентов с ТГВ. После подписания информированного согласия пациенты скринированы с целью определения возможности включения в исследование в соответствии с критериями включения/невключения.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. мужчины и женщины старше 18 лет на момент включения в исследование;
2. диагноз окклюзионного ТГВ одно- и/или двусторонней локализации, подтвержденный по данным компрессионного дуплексного ангиосканирования вен нижних конечностей;
3. длительность заболевания не более 2 недель;
4. подписанное информированное согласие больного на участие в исследовании;
5. согласие на использование адекватных методов контрацепции пациентами (методы контрацепции с надежностью более 90%: шеечные колпачки со спермицидом, диафрагмы со спермицидом, презервативы, внутриматочные спирали).

Критерии неключения пациентов в исследование:

1. изолированный тромбоз поверхностных вен;
2. тромбэктомия, постановка кава-фильтра или проведение тромболитической терапии для лечения ТГВ;
3. тромбоз кава-фильтра или хроническая окклюзия нижней полой вены;
4. рецидивирующая ТЭЛА у больных с высокой легочной гипертензией;
5. ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой, требующая немедленного проведения тромболизиса и постановки кава-фильтра;
6. лечение терапевтическими дозами НФГ, НМГ более 48 часов до рандомизации, или более чем однократный прием варфарина перед рандомизацией;
7. клиренс креатинина менее 30 мл/мин по Кокрофту-Голту;
8. клинически значимое заболевание печени, протекающее с коагулопатией (острый гепатит, хронический активный гепатит, цирроз), или повышение АлАТ в 3 раза и больше верхней границы нормы;
9. клинически значимое активное кровотечение любой локализации;
10. непереносимость или повышенная чувствительность к НФГ, НМГ, варфарину или ривароксабану;
11. злокачественные новообразования;
12. противопоказания для назначения АВК (варфарина);
13. систолическое артериальное давление более 180 мм. рт. ст., диастолическое артериальное давление более 110 мм. рт. ст.;

14. одновременное использование сильных ингибиторов СYP3A4 (ингибиторы ВИЧ протеазы, азоловые антимикотики – кетоконазол, итраконазол, вориконазол, посаконазол), умеренных ингибиторов СYP3A4 (флуконазол, эритромицин, кларитромицин, амиодарон, верапамил) у пациентов с патологией почек и повышенным риском кровотечения;

15. одновременное использование сильных индукторов СYP3A4 (рифампицина, фенобарбитала, фенитоина, карбамазепина, травы зверобоя)

16. алкоголизм, наркотическая зависимость;

17. женщины фертильного возраста (при отсутствии адекватных методов контрацепции);

18. беременность и/или период грудного вскармливания;

19. психические, физические и прочие причины, не позволяющие пациенту адекватно оценивать свое поведение и правильно выполнять условия протокола исследования.

20. пациенты, являющиеся военнослужащими или сотрудниками правоохранительных органов, отбывающие наказание в местах лишения свободы или находящиеся под стражей.

Все пациенты рандомизированы на две группы (рисунок 1). Рандомизация проводилась методом конвертов и генератора случайных чисел, реализованных в программе MS Excel 2010.

Группа I. Ривароксабан (Ксарелто®, Байер Фарма АГ, Германия):

- с первого дня лечения назначен ривароксабан по 1 таблетке 15 мг дважды в день в течение первых 3 недель, затем по 1 таблетке 20 мг один раз в день;

Группа II. Стандартная терапия (НМГ/варфарин):

- эноксапарин натрия: подкожно по 1 мг на килограмм массы тела дважды в день не менее 5 дней;

- варфарин: таблетки вместе с эноксапарином натрия, в стартовой дозе 5 мг с последующей титрацией, необходимой для поддержания МНО в терапевтическом диапазоне 2,0-3,0 и далее после отмены эноксапарина.

Длительность терапии в каждой группе составила 24 недели.

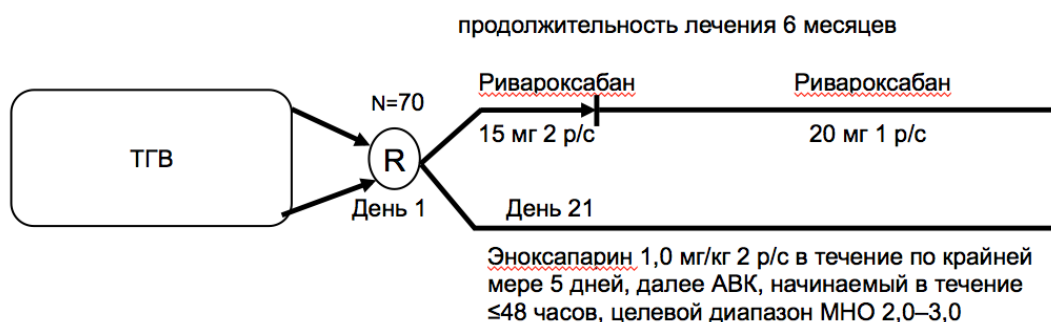


Рис. 1. Рандомизация пациентов в группу ривароксабана и группу стандартной терапии

После проведения процедуры рандомизации в каждой группе была проведена стратификация по риску развития геморрагических осложнений на фоне антикоагулянтной терапии с использованием шкалы HAS-BLED.

Все возникшие эпизоды кровотечений были разделены на два типа - большое кровотечение и клинически значимое небольшое кровотечение (EINSTEIN-DVT Investigators, 2010).

Большое кровотечение включало в себя:

- снижение гемоглобина на 20 г/л и более, или

- необходимость в трансфузии 2 или более единиц эритроцитарной массы или цельной крови, или
- кровотечение определенной локализации (внутричерепное, субарахноидальное, интраокулярное, перикардальное, внутрисуставное, внутримышечное, приведшее к компартмент-синдрому, ретроперитонеальное)

Клинически значимое небольшое кровотечение определено как кровотечение, не отвечающее критериям большого кровотечения, но приведшее к медицинскому вмешательству, незапланированному контакту с врачом (по телефону, или при личной встрече), временному прекращению лечения, или связанное с причинением дискомфорта пациенту (боль, снижение качества жизни).

Всем пациентам при включении в исследование выполнялись комплекс лабораторных методов исследования (ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови, исследование свертывающей системы) и инструментальная диагностика ТГВ и его осложнений (комплексное дуплексное ангиосканирование вен нижних конечностей и ЭКГ)

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ StatsDirect Statistical Software. Для характеристики количественных переменных был применен унивариантный дескриптивный анализ с определением средних значений (М), стандартных отклонений (SD), 95-процентного доверительного интервала (95% ДИ), медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR): 25-го и 75-го перцентилей. Для количественных признаков межгрупповое сравнение было выполнено с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для качественных признаков межгрупповое сравнение проводилось с расчетом относительного риска (ОР) с определением 95% доверительного интервала (95%). Пороговая величина значимости различий в двусторонних тестах была принята за 0,05.

В главе 3 представлены результаты фармакоэпидемиологического исследования. Анализ структуры назначений фармакотерапии показал, что в 91% случаев назначались антикоагулянты прямого действия (182/200), среди которых доля нефракционированного гепарина (НФГ) составила 84,5% (169/200), низкомолекулярного гепарина (НМГ) (эноксапарина натрия) - 6,5% (13/200). Среди пероральных антикоагулянтов использовались антагонисты витамина К (АВК), а именно варфарин. Данный препарат был назначен в 75,5% случаев (151/200). Практически во всех случаях, за исключением одного, НФГ назначался подкожно в клетчатку передней поверхности живота. Суточные дозы НФГ варьировали от 10000 Международных Единиц (МЕ) до 30000 МЕ (рисунок 2). Стартовая доза варфарина назначалась эмпирически, фармакогенетическое тестирование не проводилось. В 64% случаев начальная доза 5 мг, в 21% - 3,75 мг, с дозы в 2,5 мг начинали у 9% пациентов, и в 5% и 1% случаев эта доза составила 7,5 мг и 10 мг соответственно (рисунок 3). Средняя суточная доза варфарина составила $4,93 \pm 1,02$ мг.

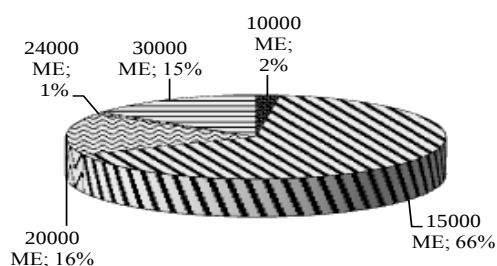


Рис.2. Распределение НФГ по величине суточных доз.

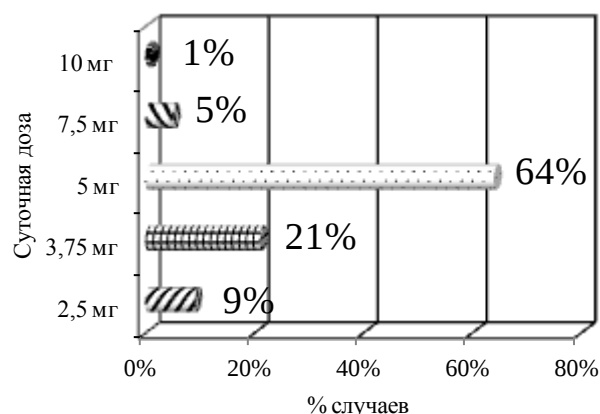


Рис. 3. Распределение начальных суточных доз варфарина

В 79% случаев (119/151) - доза варфарина не менялась на всем протяжении лечения, в 17% случаев (n=26) суточная доза варфарина снижалась, лишь у 4% пациентов (n=6) отмечено увеличение дозы препарата (рисунок 4). Лабораторный мониторинг АЧТВ выполнен у 36% пациентов, получавших НФГ (61/169), что составило 0,57 раза на одного пациента, из которых необходимое удлинение в 1,5-2,5 раза от верхней границы нормы достигнуто только в 6% случаев (n=10). У пациентов, получавших варфарин, МНО определялось в 97% (n=147), средняя кратность измерения на одного пациента составила 2,32 раза. Перед выпиской целевых значений МНО в диапазоне 2,0–3,0 достигли всего лишь 28% пациентов (рисунок 5), получавших пероральные антикоагулянты (n=42).

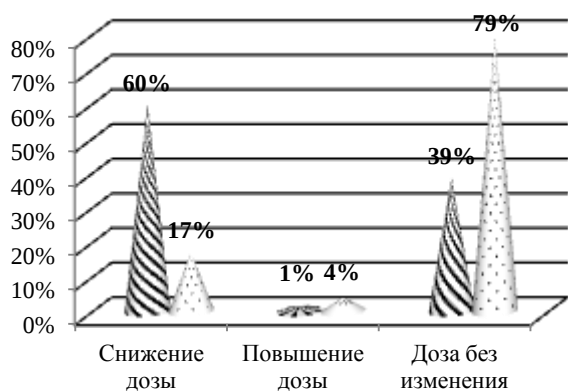


Рис. 4. Титрация суточных доз антикоагулянтов прямого и непрямого действия.

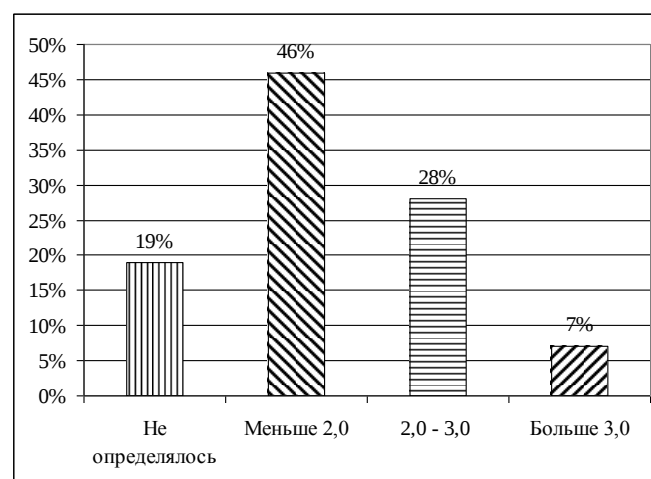


Рис. 5. Значение МНО у пациентов, получавших варфарин, перед выпиской из стационара

Антикоагулянтная терапия сопряжена с большим количеством осложнений, в частности с развитием кровотечений. В первичной медицинской документации информация о возникших кровотечениях (больших, клинически значимых небольших и малых) отсутствовала.

На момент фармакоэпидемиологического исследования (2012 год) НОАК (ривароксабан, дабигатран, апиксабан) были одобрены только FDA и ЕМА для профилактики и лечения ВТЭО в США и ЕС соответственно, но в РФ еще не были разрешены к применению по данному

показанию. В результате, НОАК (ингибиторы Ха фактора – ривароксабан и апиксабан, ингибитор IIa фактора - дабигатран) не назначались.

Таким образом, среди пациентов с ТГВ эффективная антикоагуляционная терапия с достижением целевых значений МНО была достигнута лишь у 28% пациентов, в остальных случаях отмечалась чрезмерная гипо- и гиперкоагуляция с увеличением риска геморрагических и тромботических осложнений.

В главе 4 представлены результаты мониторинга безопасности антитромботической терапии. За период с 2010 по 2015 гг в Волгоградский РЦМБЛС поступило 970 сообщений о подозреваемой НПР или неэффективности ЛС. На долю антитромботических средств (АТС) пришлось 40 карт, что составило 4,1% от общего числа карт (рисунок 6.).

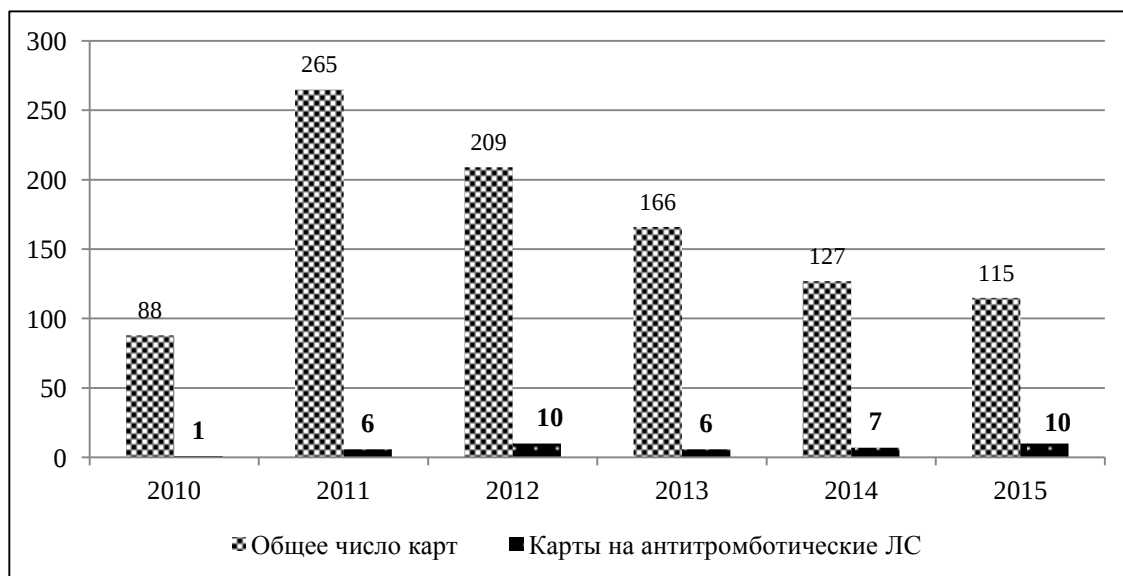


Рис. 6. Количество зарегистрированных НПР в Волгоградской области за 2010-2015 гг.

Структура антитромботических средств, вызвавших развитие НПР, представлена в таблице 1.

Таблица 1. Частота и структура антитромботических лекарственных средств, вызвавших НПР

№ п/п	МНН	АТХ код	N	%
1	Варфарин	B01AA03	24	60%
2	Далтепарин натрия	B01AB04	1	2,5%
3	Эноксапарин натрия	B01AB05	2	5%
4	Клопидогрел	B01AC04	1	2,5%
5	Ацетилсалициловая кислота	B01AC06	4	10%
6	Альтеплаза	B01AD02	4	10%
7	Дабигатрана этексилат	B01AE07	1	2,5%
8	Ривароксабан	B01AF01	1	2,5%
9	Фондапаринукс натрия	B01AX05	1	2,5%
10	Гепарин натрия+ Бензокаин+ Бензилникотин	C05BA53	1	2,5%

Количество зарегистрированных НПР методом спонтанных сообщений на антикоагулянты непрямого действия, в частности на варфарин, составило 60% (24/40) от числа карт. Основными показаниями для назначения варфарина явились состояние после протезирования клапанов сердца - 33% (8/24); профилактика тромбоэмболических осложнений

на фоне фибрилляции и трепетания предсердий - 45% (11/24); лечение венозных тромбоэмболических осложнений - 9% (2/24); профилактика тромбообразования на фоне системной красной волчанки с вторичным антифосфолипидным синдромом - 4% (1/24). В двух картах показания для назначения варфарина отсутствовали. Структура НПР, возникших на фоне приема варфарина представлена на рисунке 7.

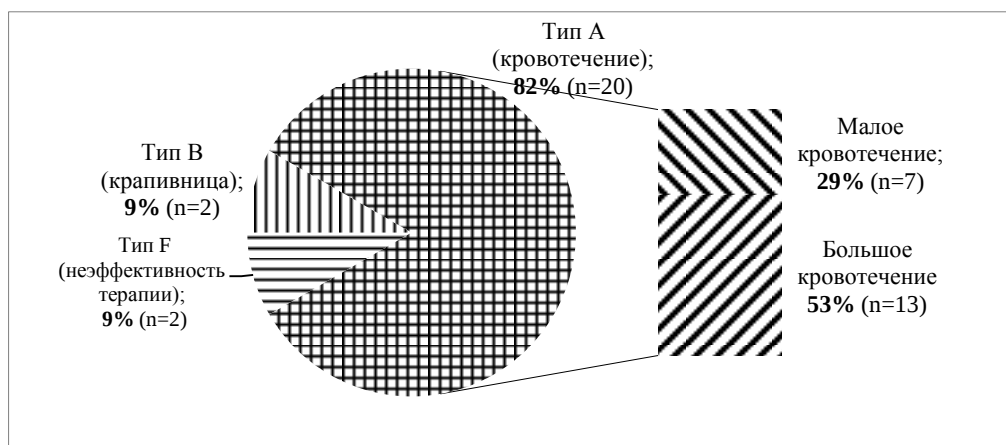


Рис.7. Структура НПР при приеме варфарина

Основная часть карт-извещений о НПР на варфарин составили НПР типа А, представленные эпизодами развившихся кровотечений. В структуре кровотечений преобладали так называемые большие кровотечения (53%), которые включали в себя внутримозговое, субарахноидальное, субдуральное кровоизлияния, снижение гемоглобина на 20 г/л и/или гемотрансфузию двух и больше доз эритроцитарной массы.

Возникшие кровотечения на фоне лечения варфарином определены как серьезные и предвиденные НПР. Средняя доза варфарина, вызвавшая большие кровотечения, составила $4,75 \pm 1,8$ мг в сутки, показатели МНО $4,07 \pm 1,4$. Малые кровотечения развились при среднесуточной дозе варфарина $3,91 \pm 1,1$ мг, МНО $3,7 \pm 1,4$. Таким образом, все случаи геморрагических осложнений сопровождались выходом значений МНО за пределы терапевтического диапазона независимо от дозы варфарина. Во всех случаях развития НПР на фоне терапии варфарином ЛС отменено в 100% случаев. НПР типа А потребовали назначения ангиопротекторов и антифибринолитиков, менадиона, переливания свежезамороженной плазмы и гемотрансфузии эритроцитарной массы, а также введения протромбинового комплекса (факторов свертывания II, VII, IX и X). В 9% (n=2) было проведено оперативное вмешательство. Серьезными признано 96% сообщений на варфарин (n=23). Достоверность причинно-следственной связи «ЛС-НПР» расценивалась как определенная в 9% (2/24), вероятная в 58% (14/24) и возможная в 33% случаев (8/24).

В 2015 году зарегистрированы сообщения о развитии НПР на фоне приема ривароксабана и дабигатрана этексилат. В первом случае НПР типа А и достоверность причинно-следственной связи «ЛС-НПР» определена как вероятная, а во втором случае – типа В и достоверность причинно-следственной связи «ЛС-НПР» определена как возможная.

В главе 5 представлены результаты проспективного сравнительного исследования безопасности применения ривароксабана и стандартной терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен.

Пациенты, включенные в исследование, были сопоставимы по полу и возрасту между собой (таблица 2).

Таблица 2. Демографические характеристики групп

Характеристики	Группа I		Группа II	
	Страта 1, n=15	Страта 2, n=17	Страта 3, n=15	Страта 4, n=15
Средний возраст, Me (IQR 25; 75)	70,2 (61; 78)	68 (59; 75)	69 (62; 77)	68 (63; 79)
До 65 лет, n (%)	6 (40%)	10 (59%)	5 (33%)	7 (47%)
Старше 65 лет, n (%)	9 (60%)	7 (41%)	10 (77%)	8 (53%)
Пол:				
Мужчины, n (%)	9 (60%)	9 (53%)	6 (40%)	8 (53%)
Женщины, n (%)	6 (40%)	8 (47%)	9 (60%)	7 (47%)
ИМТ, кг/м ² , Me (IQR 25; 75)	28,7 (26; 32,1)	27,9 (24,2; 28,7)	28,2 (24,4; 28,2)	27,1 (23,1; 29,3)

Для стратификации пациентов по риску развития кровотечений применялась шкала HAS-BLED, согласно которой пациенты в группе ривароксабана и стандартной терапии были разделены на страты высокого (1 и 3) и низкого (2 и 4) риска развития кровотечений (рисунок 8):

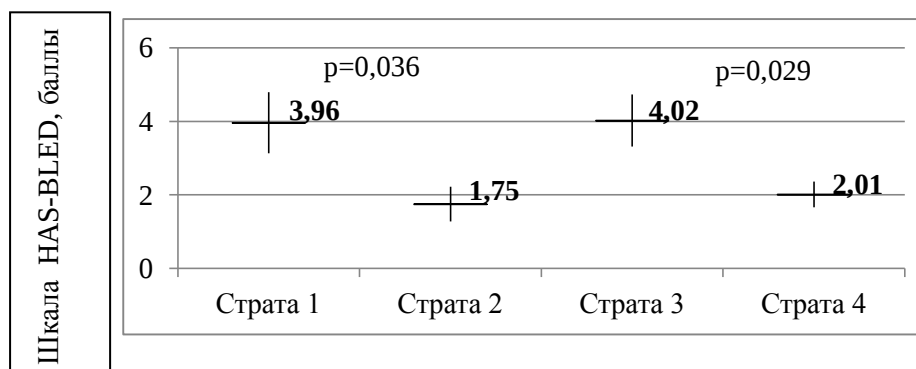


Рис. 8. Сумма баллов по шкале HAS-BLED

Сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы отмечалась у всех пациентов, включенных в исследование. Среди пациентов из страт высокого риска, получавших ривароксабан и НМГ/АВК (страты 1 и 3) чаще встречались заболевания печени (3/15 и 4/15 соответственно) и почек (4/15 и 5/15 случаев соответственно) (таблица 3).

Таблица 3. Сопутствующая патология у пациентов с ТГВ

Заболевания	Группа I		Группа II	
	Страта 1, n=15	Страта 2, n=17	Страта 3, n=15	Страта 4, n=15
ИБС, n (%)	7 (47%)	9 (53%)	13 (87%)	11 (73%)
ГБ, n (%)	14 (93%)	12 (71%)	12 (80%)	10 (67%)
Перенесенный ОНМК, n (%)	1 (7%)	0 (0%)	2 (13%)	1 (7%)
ВТЭО в анамнезе, n (%)	3 (20%)	2 (12%)	1 (7%)	3 (20%)
Анемия различного генеза, n (%)	3 (20%)	1 (6%)	2 (13%)	2 (13%)
Паренхиматозные болезни печени, n (%)	3 (20%)	1 (6%)	4 (27%)	2 (13%)
Хронические заболевания почек, n (%)	4 (27%)	2 (12%)	5 (33%)	2 (13%)

При включении пациентов в исследование значения лабораторных показателей ОАК и ОАМ находились в пределах референсных значений у всех пациентов.

В биохимическом анализе крови в группе ривароксабана отмечено статистически достоверное различие в значении креатинина в его абсолютных значениях и при расчете СКФ по Кокрофту-Голту между стратами высокого и низкого риска (концентрация креатинина: 120 (91; 167) vs 86 (70; 126), $p=0,042$, соответственно; СКФ по Кокрофту-Голту: 67 (58; 90) vs 80 (68; 113), $p=0,039$, соответственно). В группе пациентов, получавших стандартную терапию ТГВ, отмечено значимое повышение уровня креатинина и снижение СКФ в страте пациентов высокого риска развития кровотечений (концентрация креатинина: 115 (90; 154) vs 100 (75; 132), $p=0,0472$, соответственно; СКФ по Кокрофту-Голту: 75 (63; 96) vs 87 (72; 115), $p=0,043$, соответственно).

Показатели коагулограммы (протромбиновое время, МНО и АЧТВ) находились в пределах референсных значений, статистически достоверные различия между стратами отсутствовали.

Мониторинг показателей гемостаза в группе ривароксабана (страты 1 и 2) включал в себя определение протромбинового времени с использованием реактива Neoplastin. Показатель МНО у пациентов, получавших ривароксабан, не использовался в виду его неинформативности. В группе стандартной терапии (страты 3 и 4) производилось определение протромбинового времени с использованием реактива Neoplastin и последующим расчетом МНО, согласно инструкции по медицинскому применению.

При определении протромбинового времени отмечалось дозозависимое увеличение протромбинового времени во всех стратах, что говорит о достижении гипокоагуляции на фоне терапии антикоагулянтами (как варфарина, так и ривароксабана) (рисунок 9).

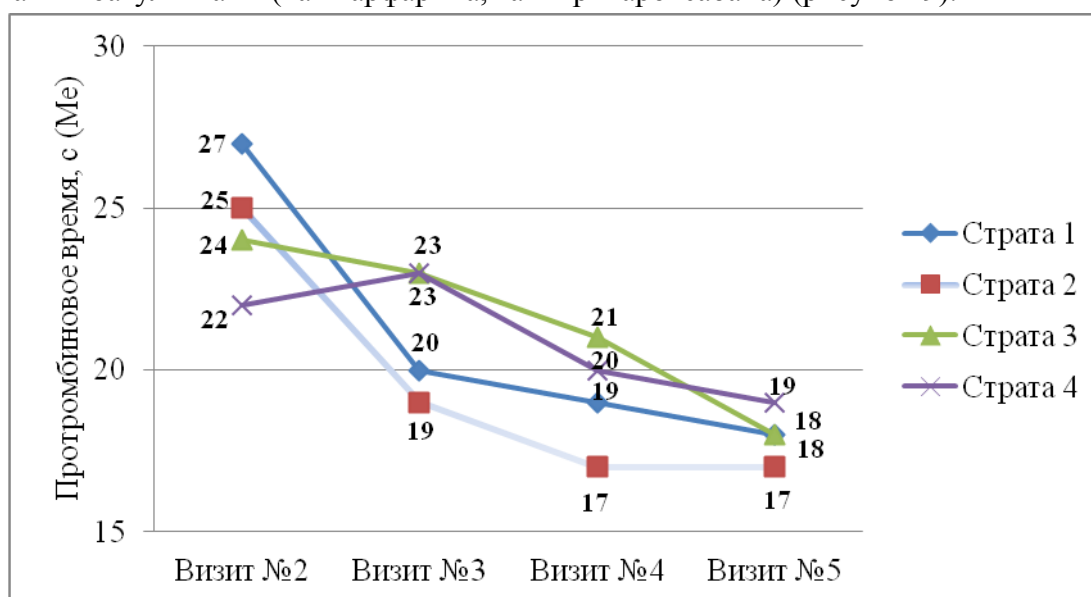


Рис. 9. Динамика протромбинового времени на протяжении исследования

Максимальное удлинение протромбинового времени было характерно для пациентов, получавших варфарин (страты 3 и 4) (таблица 4).

Таблица 4. Медиана протромбинового времени на протяжении исследования

Показатель	Страта 1, n=15	Страта 2, n=17	Страта 3, n=15	Страта 4, n=15
Протромбиновое время, с, Ме (IQR 25; 75)	20,3 (13; 25,3)	18,8 (10,8; 23,4)	21,5 (15,2; 28,6)	21 (14,7; 25,8)

Лабораторный контроль МНО осуществлялся в группе стандартной терапии (страты 3 и 4) из расчета и контроля поддерживающей дозы варфарина для поддержания целевого диапазона 2,0-3,0. Время нахождения МНО в "терапевтическом окне" для страты 3 составило 52%, для страты 4 - 55%.

В течение всего периода наблюдения за пациентами геморрагические осложнения развились у 17,7% пациентов (n=11). Большие кровотечения развились у 3 пациентов (4,8%), клинически значимые небольшие кровотечения - у 8 пациентов (12,9%).

В группе ривароксабана суммарное количество кровотечений (больших и клинически значимых небольших) составило 6% (n=2), в группе варфарина - 30% (n=9), относительный риск 0,21 (95% ДИ 0,05-0,89; p=0,034) (таблица 5).

Таким образом, у пациентов, получавших ривароксабан, количество геморрагических осложнений (больших и клинически значимых небольших) было статистически значимо меньше, чем в группе варфарина.

Таблица 5. Геморрагические осложнения антикоагулянтной терапии за 24 недели

Геморрагическое осложнение	Высокий риск кровотечений			Низкий риск кровотечений		
	Страта 1, n (%)	Страта 3, n (%)	ОР (95% ДИ)	Страта 2, n (%)	Страта 4, n (%)	ОР (95% ДИ)
Большие кровотечения, из них	0 (0%)	3 (20%)	0,14 (0,008-2,55), p=0,19	0 (0%)	0 (0%)	0,89 (0,02-42,26), p=0,95
Определенной локализации		1 (6,5%)				
С снижением гемоглобина ≥ 20 г/л, трансфузией ≥ 2 доз эритроцитарной массы или цельной крови		2 (13%)				
Клинически значимые небольшие кровотечения, из них	2 (13%)	3 (20%)	0,67 (0,13-3,44), p=0,63	0 (0%)	3 (20%)	0,13 (0,007-2,28), p=0,16
Ректальное кровотечение	1 (6,5%)					
Гематурия (макроскопическая)					1 (6,5%)	
Носовое кровотечение	1 (6,5%)	2 (13%)				
Десневое кровотечение		1 (6,5%)			1 (6,5%)	
Подкожная гематома					1 (6,5%)	
Все кровотечения	2 (13%)	6 (40%)	0,33 (0,08-1,39), p=0,13			0,13 (0,007-2,28), p=0,16

Примечание: ОР - относительный риск, ДИ - доверительный интервал

Среди пациентов высокого риска геморрагических осложнений была выявлена тенденция большей частоты развития больших кровотечений на фоне приема варфарина, в сравнении с ривароксабаном: 0 (0%) vs 3 (20%) (ОР 0,14; 95% ДИ 0,008-2,55; p=0,19).

Клинически значимые небольшие кровотечения среди пациентов высокого риска характеризовались сопоставимой частотой развития как у пациентов, получавших ривароксабан (страта 1), так и варфарин (страта 3): 2 (13%) vs 3 (20%) (ОР 0,67; 95% ДИ 0,13-3,44; $p=0,63$).

Таким образом, среди пациентов высокого риска эпизоды геморрагических осложнений (больших и клинически значимых небольших) характеризовались тенденцией к более частому развитию у пациентов, получавших для длительной терапии варфарин: 2 (13%) vs 6 (40%) (ОР 0,33; 95% ДИ 0,08-1,39; $p=0,13$).

У пациентов с низким риском развития кровотечений эпизоды больших кровотечений зарегистрированы не были (ОР 0,89; 95% ДИ 0,02-42,26; $p=0,95$). Частота встречаемости небольших клинически значимых кровотечений характеризовалась тенденцией к увеличению их числа в страте варфарина (страта 4): в страте 2 клинически значимые небольшие кровотечения выявлены не были, в страте 4 их число составило 3 (20%) (ОР 0,13; 95% ДИ 0,007-2,28; $p=0,16$).

На основании полученных данных предложен алгоритм назначения антикоагулянтной терапии для лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей с учетом возможного риска развития геморрагических осложнений (рисунок 10)



Рисунок 10. Алгоритм выбора режима антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей

В главе 6 проведено обобщение и обсуждение результатов, полученных в ходе исследования. Проводится интерпретация полученных данных и сравнение с результатами других исследователей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ВЫВОДЫ

1. По данным ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования больным с тромбозом глубоких вен нижних конечностей антикоагулянты прямого действия назначены в 91% случаев (нефракционированный гепарин в 84,5%, низкомолекулярный гепарин в 6,5%), антикоагулянты непрямого действия в 75,5% случаев. В остальных случаях в истории болезни отсутствует обоснование ведения пациентов без антикоагулянтной терапии.

2. Показатели лабораторного мониторинга свидетельствуют о том, что достижение целевых значений активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) на фоне назначения нефракционированного гепарина наблюдалось только в 6% случаев. Терапия варфарином характеризовалась достижением целевого уровня гипокоагуляции (диапазон значений международного нормализованного отношения (МНО) 2,0-3,0) лишь у 28% пациентов. В 7% случаев отмечалась чрезмерная гипокоагуляция ($\text{МНО} > 3,0$) с увеличением риска геморрагических осложнений.

3. За период 2010-2015 гг. в Волгоградской области было зарегистрировано 40 сообщений (4,1% от общего числа зарегистрированных сообщений) о подозреваемых нежелательных лекарственных реакциях или неэффективности антитромботических лекарственных средств методом спонтанных сообщений. Наиболее частой причиной развития нежелательных лекарственных реакций были антагонисты витамина К (варфарин) - 60%, парентеральные антикоагулянты - 12,5%, антитромбоцитарные препараты - 12,5% и тромболитические препараты - 10%.

4. В структуре нежелательных лекарственных реакций на варфарин тип А (геморрагические осложнения) составили 82% случаев, из которых на долю больших кровотечений пришлось 53%, на долю малых кровотечений - 29%, нежелательные лекарственные реакции типа В (аллергические реакции со стороны кожных покровов) осложнили терапию варфарином в 9% случаев, неэффективность терапии варфарином, проявившаяся нарастанием признаков гиперкоагуляции (тип F), развилась у 9% пациентов.

5. Применение шкалы HAS-BLED позволило прогнозировать риск развития кровотечения на фоне терапии антикоагулянтами в стратифицированных группах. В группе ривароксабана среднее значение суммы баллов по шкале HAS-BLED составило $3,96 \pm 0,83$ (страта высокого риска) vs $1,75 \pm 0,47$ (страта низкого риска) ($p=0,036$), что привело к развитию кровотечений в 13% случаев ($n=2$) vs 0% случаев ($n=0$). В группе стандартной терапии - $4,02 \pm 0,71$ (страта высокого риска) vs $2,01 \pm 0,35$ (страта низкого риска) ($p=0,029$), что сопровождалось развитием геморрагических осложнений в 40% случаев ($n=6$) vs 0% случаев ($n=0$).

6. В ходе проведенного проспективного исследования геморрагические осложнения развились у 17,7% пациентов. В группе ривароксабана отмечено статистически значимое снижение суммарного количества кровотечений (больших и клинически значимых небольших) 6% ($n=2$) в сравнении с группой стандартной терапии 30% ($n=9$) (ОР 0,21; 95% ДИ 0,05-0,89; $p=0,034$).

7. Среди пациентов с высоким риском развития геморрагических осложнений была выявлена тенденция к снижению частоты развития больших кровотечений у пациентов, получавших ривароксабан 0% ($n=0$), в сравнении со стандартной терапией 20% ($n=3$) (ОР 0,14; 95% ДИ 0,008-2,55; $p=0,19$). По сумме всех геморрагических осложнений (больших и клинически значимых небольших кровотечений) при приеме ривароксабана отмечена тенденция к снижению их количества 13% ($n=2$) против 40% ($n=6$) (ОР 0,33; 95% ДИ 0,08-1,39; $p=0,13$).

8. У пациентов с низким риском развития кровотечений эпизоды больших кровотечений зарегистрированы не были. Частота развития клинически значимых небольших кровотечений характеризовалась тенденцией к снижению у пациентов, принимавших ривароксабан 0% (n=0), в сравнении со стандартной терапией 20% (n=3) (ОР 0,13; 95% ДИ 0,007-2,28; p=0,16).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать при назначении стандартной антикоагулянтной терапии пациентам с тромбозом глубоких вен нижних конечностей активный лабораторный мониторинг с целью достижения целевой гипокоагуляции.

2. Рекомендовать при проведении активного мониторинга нежелательных лекарственных реакций антитромботических препаратов особое внимание обращать на геморрагические осложнения с использованием критериев ВОЗ и алгоритма Наранжо.

3. Рекомендовать использование шкалы оценки риска развития кровотечений HAS-BLED в качестве предиктора геморрагических осложнений при принятии клинического решения о назначении антикоагулянтных лекарственных препаратов у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей.

4. Рекомендовать пациентам с высоким риском геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED использовать ривароксабан для проведения антикоагулянтной терапии.

5. Рекомендовать использование алгоритма выбора режима антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В настоящее время проблема безопасности антикоагулянтной терапии при лечении ВТЭО остается одной из важнейших в практическом здравоохранении. Данное исследование выявило, что при назначении антикоагулянтных препаратов чаще всего развиваются НЛР типа А (кровотечения), которые можно прогнозировать и предупреждать. Вышедшие на мировой рынок НОАК за счет своих отличительных особенностей (стабильная антикоагуляция, отсутствие необходимости лабораторного контроля) смогли частично решить проблему безопасности антикоагулянтной терапии. Однако риск возникновения геморрагических осложнений остается повышенным как для препаратов с длительным сроком применения (варфарин), так и появившимся в течение последних нескольких лет (ривароксабан). Перспективным направлением в данной области являются дальнейшие исследования по выявлению факторов риска развития кровотечений для НОАК (ривароксабана), созданию прогностических моделей с целью установления влияния каждого из факторов и появлению новых или модификации уже имеющихся шкал для оценки риска развития кровотечений у пациентов с ВТЭО, получающих антикоагулянтную терапию.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. Петров, В.И. Анализ антитромботической терапии у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий (фармакоэпидемиологическое исследование) [Текст] / В.И. Петров, О.В. Шаталова, **А.С. Маслаков** // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2014. - Т. 10. - N 2. - С. 174 - 178.
2. Петров, В.И. Анализ потребления лекарственных средств при лечении тромбоза глубоких вен нижних конечностей [Текст] / В.И. Петров, **А.С. Маслаков**, О.В. Шаталова, О.Н. Смусева, В.С. Горбатенко // Вестник ВолГМУ. - 2013. - Т. 48. - N 4. - С. 12 - 15.
3. Петров, В.И. Анализ фармакотерапии тромбоза глубоких вен нижних конечностей (фармакоэпидемиологическое исследование) [Текст] / В.И. Петров, О.В. Шаталова, **А.С. Маслаков**, В.С. Горбатенко // Флебология. - 2014. - Т. 8. - N 3. - С. 32 - 37.
4. Петров, В.И. Безопасность и эффективность дабигатрана этексилата в профилактике и лечении венозных тромбоэмболических состояний [Текст] / В.И. Петров, О.В. Шаталова, **А.С. Маслаков**, В.С. Горбатенко // Тромбоз, гемостаз, реология. - 2014. - Т. 58. - N 2. - С. 16 - 21.
5. Петров, В.И. Место новых пероральных антикоагулянтов в профилактике и лечении венозных тромбоэмболий [Текст] / В.И. Петров, О.В. Шаталова, **А.С. Маслаков**, В.С. Горбатенко // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2014. - Т. 20. - N 3. - С. 89 - 93.
6. Петров В.И. Мониторинг антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен [Текст] / В.И. Петров, О.В. Шаталова, **А.С. Маслаков**, А.В. Кушкинова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2014. - Т. 13. - N 4. - С. 54 - 59.
7. Петров, В.И. Эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов: мета-анализ [Текст] / В.И. Петров, О.В. Шаталова, В.С. Горбатенко, О.Н. Смусева, **А.С. Маслаков** // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2016. - Т. 12. - N 1. - С. 31 - 39.
8. Шаталова, О.В. Антимикробная терапия трофических язв [Текст] / О.В. Шаталова, О.Н. Смусева, **А.С. Маслаков**, А.А. Шаталов // Проблемы медицинской микологии. - 2014. - Т. 16. - N 2. - С. 150.
9. Шаталова, О.В. Анти тромботическая терапия при тромбозе подкожных вен нижних конечностей [Текст] / О.В. Шаталова, **А.С. Маслаков**, В.С. Горбатенко, А.А. Шаталов // Флебология. - 2014. - N 2-2. - С. 103.
10. Шаталова, О.В. Мониторинг безопасности анти тромботической терапии методом спонтанных сообщений [Текст] / О.В. Шаталова, О.Н. Смусева, **А.С. Маслаков** // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2013. - Т. 9. - N 2. - С. 123 - 126.
11. Шаталова, О.В. Экономическая эффективность применения новых пероральных антикоагулянтов при венозном тромбозе [Текст] / О.В. Шаталова, О.Н. Смусева, В.С. Горбатенко, **А.С. Маслаков** // Вестник ВолГМУ. - 2014. - Т. 54. - N 52. - С. 70 - 74.

Другие публикации по теме диссертации

12. Горбатенко, В.С. Анализ прямых затрат, ассоциированных с стандартной схемой терапии тромбоза глубоких вен в регионе [Текст] / В.С. Горбатенко, **А.С. Маслаков** // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: Материалы 73-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием. - Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2015. - С. 362 - 363.
13. Горбатенко, В.С. Мониторинг розничных продаж пероральных антикоагулянтных препаратов в г. Волгограде [Текст] / В.С. Горбатенко, О.В. Шаталова, **А.С. Маслаков** // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2016. - № 1. - 205.
14. Еременко, А.С. Анализ потребления лекарственных средств у стационарных больных с обострением бронхиальной астмы и сопутствующей ишемической болезнью сердца [Текст] / А.С. Еременко, **А.С. Маслаков**, Д.А. Ноготков // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: Материалы 68-й открытой научно-практической конференции

- молодых ученых и студентов с международным участием. - Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2010. - С. 199 - 200.
15. Еременко, А.С. Анализ потребления лекарственных средств (DU-90% анализ) у стационарных больных с фибрилляцией предсердий [Текст] / А.С. Еременко, Д.А. Ноготков, **А.С. Маслаков**, О.В. Магницкая // XVII Российский национальный конгресс "Человек и лекарство": сб. материалов конгресса (тезисы докладов). - М., 2010. - С. 519 - 520.
 16. **Маслаков, А.С.** Выбор антитромботической терапии при фибрилляции предсердий в зависимости от риска развития тромбозомболических осложнений [Текст] / **А.С. Маслаков**, О.В. Шаталова // Достижения современной кардиологии: сб. материалов Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции (54 ежегодной сессии Российского кардиологического научно-производственного комплекса). - М., 2014. - С. 19.
 17. **Маслаков, А.С.** Достижение целевой гипокоагуляции при венозном тромбозе [Текст] / **А.С. Маслаков**, В.С. Горбатенко // XVIII Региональная конференция молодых исследователей Волгоградской области: Тезисы докладов. - Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2013. - С. 200 - 202.
 18. **Маслаков, А.С.** Контроль терапии варфарином у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей [Текст] / **А.С. Маслаков**, О.В. Шаталова, А.А. Шаталов, В.С. Горбатенко // III Евразийский конгресс кардиологов: сб. материалов конгресса. - М., 2014. - С. 47 - 48.
 19. **Маслаков, А.С.** Лабораторный контроль гипокоагуляции на фоне терапии антикоагулянтами непрямого действия у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей [Текст] / **А.С. Маслаков** // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: Материалы 71-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием. - Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2013. - С. 284 - 285.
 20. **Маслаков, А.С.** Фармакоэкономический анализ применения новых пероральных антикоагулянтов при тромбозе глубоких вен [Текст] / **А.С. Маслаков** // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: Материалы 72-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием. - Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2014. - С. 276-277.
 21. **Маслаков, А.С.** Фармакоэпидемиологическое исследование рациональности выбора препаратов для антикоагулянтной терапии и контроля частоты желудочковых сокращений у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий [Текст] / **А.С. Маслаков** // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: Материалы юбилейной 70-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием. - Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2012. - С. 367-368.
 22. **Маслаков, А.С.** Частотный анализ лекарственной терапии при тромбозе подкожных вен нижних конечностей [Текст] / **А.С. Маслаков**, О.В. Шаталова, О.Н. Смусева, А.А. Шаталов // Сучасні аспекти медицини і фармації - 2014: сб. материалов 74 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена Дню науки. - Запоріжжя, 2014. - С. 110.
 23. Шаталова, О.В. Анализ потребления лекарственных средств при тромбозе глубоких вен нижних конечностей [Текст] / О.В. Шаталова, В.С. Горбатенко, **А.С. Маслаков**, А.А. Шаталов // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2014. - Т. 2. - N 1. - С. 72.
 24. Шаталова, О.В. Анализ частоты и структуры назначения лекарственных средств у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей [Текст] / О.В. Шаталова, В.С. Горбатенко, **А.С. Маслаков**, А.А. Шаталов // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2014. - Т. 2. - N 1. - С. 71.
 25. Шаталова, О.В. Безопасность антитромботической терапии [Текст] / О.В. Шаталова, О.Н. Смусева, **А.С. Маслаков** // Сборник трудов научно-практической конференции профессорско-преподавательского коллектива, посвященной 80-летию Волгоградского государственного медицинского университета. - 2015. - С. 47 - 51.
 26. Шаталова, О.В. Возможности ультразвукового дуплексного ангиосканирования в диагностике тромбоза глубоких вен нижних конечностей [Текст] / О.В. Шаталова, **А.С.**

- Маслаков, А.А. Шаталов** // Материалы VI Всероссийской конференции "Функциональная диагностика - 2014". - М.: Реал Тайм, 2014. - С. 229-230.
27. Шаталова, О.В. Контроль гепаринотерапии у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей [Текст] / О.В. Шаталова, **А.С. Маслаков** // Экспериментальная и клиническая фармакология: научные чтения: Сб. тезисов Всероссийской научной конференции, посвященной 90-летию со дня рождения профессора А.А. Никулина / Под ред. Е.Н. Якушевой. - Рязань: РИОРязГМУ, 2013. - С. 217 - 220.
28. Шаталова, О.В. Оценка безопасности антикоагулянтной терапии [Текст] / О.В. Шаталова, О.Н. Смусева, **А.С. Маслаков**, А.А. Шаталов // Материалы Российско-украинского венозного форума "От Днепра до Дона". - Ростов-на-Дону, 2013. - С. 115.
29. Шаталова, О.В. Распространенность факторов риска тромбоза глубоких вен нижних конечностей среди пациентов г. Волгограда [Текст] / О.В. Шаталова, **А.С. Маслаков**, О.Н. Смусева, А.А. Шаталов, В.С. Горбатенко // XXI Российский национальный конгресс "Человек и лекарство": сб. материалов конгресса (тезисы докладов). - М., 2014. - С. 120.
30. Шаталова, О.В. Тромбоэмболия легочной артерии: диагностика и лечение [Текст] / О.В. Шаталова, О.Н. Смусева, **А.С. Маслаков**, В.С. Горбатенко // Лекарственный вестник. – 2015. - Т. 60. - N 4. - С. 42 - 51.
31. Gorbatenko, V.S. The analysis of the consumption of medical agents in the treatment of lower extremity deep vein thrombosis [Text] / V.S. Gorbatenko, **A.S. Maslakov** // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: Материалы 72-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием [Medicine in English]. - Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2014. - С. 555.
32. Shatalova, O. Meta-analysis of the effectiveness and safety of new oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism [Text] / O. Shatalova, V. Gorbatenko, O. Smuseva, **A. Maslakov**, A. Shatalov // Thrombosis Research. - 2016 May. - V. 141. - Suppl. 1. - P. s23.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВК - антагонисты витамина К
 АлАТ - аланинаминотрансфераза
 АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время
 ВСК - время свертывания крови
 ВТЭО - венозные тромбоэмболические осложнения
 ДИ - доверительный интервал
 ИРК - индивидуальная регистрационная карта
 МНН - международное непатентованное наименование
 МНО - международное нормализованное отношение
 НОАК - новые пероральные антикоагулянты
 НЛР - нежелательная лекарственная реакция
 НМГ - низкомолекулярный гепарин
 НПР - неблагоприятная побочная реакция
 НФГ - низкофракционированный гепарин
 ОР - относительный риск
 ПТИ - протромбиновый индекс
 РКИ - рандомизированные клинические исследования
 РЦМБЛС - Региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств
 СКФ - скорость клубочковой фильтрации
 ТГВ - тромбоз глубоких вен
 ТН - торговое наименование
 ТФОМС - Территориальный фонд обязательного медицинского страхования
 ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии

EINSTEIN-DVT - Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients With Acute Symptomatic Deep Vein Thrombosis

EINSTEIN-PE - Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism

EMA – European Medicine Agency

FDA – Food and Drug Administration

GCP – Good Clinical Practice

HAS-BLED - акроним от Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly

**Маслаков
Александр Сергеевич**

**Оценка риска развития геморрагических осложнений
терапии пероральными антикоагулянтами
при тромбозе глубоких вен**

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать __.__.2016.
Формат 60х84/16. Печать офсетная Усл.-печ. л. __.
Усл. изд. л. __ Тираж 100 экз. Заказ __

Волгоградский государственный медицинский университет
400131, Волгоград, пл.Павших Борцов, 1.

Издательство ВолгГМУ
400006, Волгоград, ул.Дзержинского, 45.

Волгоград – 2016