

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Журавлевой Марины Владимировны на диссертацию Маслакова Александра Сергеевича "Оценка риска развития геморрагических осложнений терапии пероральными антикоагулянтами при тромбозе глубоких вен", представленную к защите в диссертационный совет Д 208.008.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Волгоградский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

### Актуальность темы диссертации

Диссертация Маслакова Александра Сергеевича посвящена исследованию актуальной проблемы современной фармакологии: оптимизации фармакотерапии тромбоза глубоких вен (ТГВ), распространенность которого в последние годы растет как в России, так и за рубежом. Актуальность темы определяется тем, что венозные тромбозы, включающие ТГВ и тромбоз легочной артерии, занимают третье место в структуре смертности среди сердечно-сосудистых заболеваний после острого инфаркта миокарда и ишемического инсульта.

На протяжении длительного времени стандартом лечения и вторичной профилактики ТГВ была терапия, включающая назначение короткого курса парентеральных антикоагулянтов (нефракционированного гепарина, низкомолекулярного гепарина или фондапаринукса) с последующим длительным приемом антагонистов витамина К, среди которых наиболее часто назначаемым являлся варфарин, под контролем международного нормализованного отношения. Длительное назначение антикоагулянтных лекарственных препаратов связано с увеличением числа геморрагических осложнений, так частота кровотечений на фоне терапии варфарином составляет до 17% в год.

Регистрация в Российской Федерации лекарственных препаратов из группы новых пероральных антикоагулянтов, а именно ингибитора фактора

Ха - ривароксабана по показанию "лечение ТГВ и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и тромбоэмболии легочной артерии" открывает новые возможности перед практикующими врачами по оптимизации фармакотерапии данной нозологии с позиции ее безопасности.

Результаты крупных многоцентровых исследований и проведенные на их основе мета-анализы, а также данные регистров пациентов с венозными тромбозами показали сопоставимую эффективность стандартной терапии ТГВ и ривароксабана и лучший профиль безопасности последнего.

Однако следует учитывать, что частота развития кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии увеличивается в соответствии с длительностью приема антикоагулянтных препаратов, поэтому использование прогностических шкал для оценки риска возникновения геморрагических осложнений позволяет повысить безопасность терапии ТГВ путем расчета оптимального соотношения риск/польза от назначения антикоагулянтных препаратов. Использование прогностической шкалы HAS-BLED у пациентов с ТГВ позволяет с наибольшей достоверностью определить вероятность развития кровотечений.

Учитывая вышеизложенное, диссертационная работа Маслакова Александра Сергеевича на тему "Оценка риска развития геморрагических осложнений терапии пероральными антикоагулянтами при тромбозе глубоких вен", посвященная изучению безопасности антикоагулянтной терапии при тромбозе глубоких вен, несомненно актуальна.

### **Новизна проведенных исследований и полученных результатов**

В научно-исследовательской работе Маслакова А.С. впервые на основании фармакоэпидемиологического исследования на региональном уровне получены данные об эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у стационарных пациентов с ТГВ в клинической практике. При этом автором было показано, что целевой уровень



гипокоагуляции перед выпиской из стационара достигли лишь 28% пациентов.

В работе впервые изучена на региональном уровне эффективность мониторинга безопасности антитромботических лекарственных препаратов, оценена частота регистрации и структура нежелательных лекарственных реакций, определены их серьезность и предсказуемость. Для оценки причинно-следственной связи "лекарственное средство - неблагоприятная побочная реакция" использовался рекомендованный ВОЗ алгоритм Наранжо. Автором установлено, что наиболее частой причиной неблагоприятных побочных реакций был варфарин (60% карт), основная часть которых составили неблагоприятные побочные реакции типа А, представленные эпизодами развившихся кровотечений.

Автором по результатам проспективного сравнительного исследования определена связь геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии и риском развития кровотечений с применением шкалы HAS-BLED у пациентов с ТГВ.

На основании полученных научных фактов, диссертантом разработан оригинальный алгоритм назначения лекарственных препаратов из группы антикоагулянтов у пациентов с ТГВ на основании риска развития геморрагических осложнений.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций**

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы данными анализа достаточного клинического материала, включающего результаты клинико-инструментального обследования. Исследование имеет четко спланированный дизайн и состоит из трех этапов. На первом этапе был выполнен анализ 371 историй болезней пациентов с ТГВ, находившихся на стационарном лечении в лечебно-профилактических учреждениях г.

Волгограда. На втором этапе проанализировано 970 карт-извещений о подозреваемых неблагоприятных побочных реакциях или неэффективности лекарственных средств, поступивших в Волгоградский региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств, среди которых доля антитромботических препаратов составила 4,1% (40 карт). На третьем этапе выполнено сравнительное исследование, включавшее 62 пациента.

При проведении диссертационного исследования были применены современные специальные медицинские методы (ретроспективный анализ первичной медицинской документации, метод спонтанных сообщений, метод проведения проспективных исследований).

Все полученные диссертационные данные подвергнуты тщательной статистической обработке. Выводы основаны на результатах проведенных исследований и логично вытекают из материалов диссертации. Это позволяет признать достоверность полученных результатов, сформулированных выводов и положений, выносимых на защиту. Полученные автором результаты позволили разработать практические рекомендации. Практические рекомендации обоснованы, информативны, имеют важное значение для практического здравоохранения. Автором предложен оригинальный алгоритм назначения антикоагулянтных препаратов у пациентов с ТГВ в зависимости от риска развития геморрагических осложнений.

#### **Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению**

Диссертация оформлена в традиционном стиле, написана грамотным литературным языком, читается с большим интересом, демонстрирует способность автора к анализу полученных фактов. Текст представлен на 162 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, трех глав собственных наблюдений, обсуждения полученных результатов, выводов, практических



рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, библиографического указателя и приложений. Разделы работы выглядят сбалансировано по объему ее отдельных частей. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 22 рисунками. Список используемой литературы содержит 189 источников, из них 44 российских и 145 иностранных.

В разделе "Введение" автор обосновывает актуальность выбранной темы диссертационного исследования, описывает степень разработанности проблемы, ставит цели и задачи исследования, определяет научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, методологию и методы исследования, формулирует положения, выносимые на защиту, показывает степень достоверности и апробацию результатов.

В первой главе, где автор демонстрирует хорошие знания современного состояния изучаемой проблемы, дается подробный анализ эпидемиологии венозных тромбозов и ТГВ в Российской Федерации и мире. Рассматриваются общие вопросы безопасности фармакотерапии ТГВ, существующие подходы к классификации геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии. Дается подробный анализ современных данных, посвященных безопасности применения пероральных и парентеральных антикоагулянтов, а также нового перорального антикоагулянта ривароксабана в лечении ТГВ. Обсуждается возможность использования прогностических шкал для оценки риска развития геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии.

Во второй главе дается подробное описание дизайна, характеристика клинического материала, используемого в исследовании. Автором представлены материалы и методы фармакоэпидемиологического исследования, мониторинга безопасности антитромботических препаратов, проспективного этапа работы, лабораторные методы исследования, в том числе методы статистического анализа.

В третьей главе автором представлены результаты фармакоэпидемиологического исследования, которые позволили оценить в

повседневной клинической практике эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у пациентов с ТГВ.

В четвертой главе показаны результаты ретроспективного анализа мониторинга безопасности антитромботических лекарственных препаратов в регионе методом спонтанных сообщений. Автор подробно описывает частоту, структуру нежелательных лекарственных реакций, выявленных на исследуемую группу препаратов в Волгоградской области, тяжесть данных реакций и степень достоверности причинно-следственной связи «лекарственное средство - неблагоприятная побочная реакция».

В пятой главе автор приводит результаты проспективного рандомизированного сравнительного исследования в параллельных группах, посвященного оценке безопасности стандартной терапии и ривароксабана у пациентов с ТГВ. Автором показана взаимосвязь между риском развития геморрагических осложнений, оцененным с помощью прогностической шкалы HAS-BLED, и эпизодами развившихся кровотечений.

В шестой главе "Обсуждение результатов исследования" автор подробно сопоставляет полученные им результаты с известными данными современной литературы.

Разделы диссертации написаны логично, дают практически полный анализ проведенных исследований и каждый подраздел глав завершается обоснованным заключением.

Основные выводы диссертации соответствуют цели и поставленным задачам. Все задачи решены, выводы обоснованы, логически вытекают из представленного материала и дают основание для практических рекомендаций.

По теме диссертации опубликованы 32 печатные работы, отражающие основные положения диссертации, 11 из которых - статьи в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ. Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.



## **Значимость результатов, полученных в диссертации, для теории и практики**

Научная значимость результатов диссертационного исследования заключается в изучении стереотипов назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с ТГВ, определении ее эффективности и безопасности по степени достижения целевых значений гипокоагуляции при назначении парентеральных и пероральных антикоагулянтов. Кроме того, значимость результатов работы характеризуется в определении особенностей мониторинга безопасности антитромботических лекарственных препаратов в амбулаторной и стационарной практике.

Практическая значимость результатов диссертационной работы заключается в повышении безопасности антикоагулянтной терапии венозных тромбозов путем применения прогностической шкалы HAS-BLED для оценки риска развития геморрагических осложнений. Предложенный автором алгоритм назначения антикоагулянтных препаратов может быть внедрен в клиническую практику сосудистых хирургов, кардиологов, клинических фармакологов.

Практическая значимость основных положений диссертации подтверждается возможностью их использования в практике амбулаторных и стационарных учреждений хирургического, ангиологического и кардиологического профиля, а также в материалах лекций и практических занятий медицинских высших учебных заведений на кафедрах клинической фармакологии, общей хирургии, сердечно-сосудистой хирургии для дальнейших научных исследований в этой области.

### **Замечания по диссертационной работе**

В ходе прочтения диссертации принципиальных замечаний не возникло.

В процессе анализа работы возникли следующие вопросы:

1. Чем можно объяснить низкую частоту выявления неблагоприятных побочных реакций на антитромботические лекарственные препараты методом спонтанных сообщений?

2. Почему в проспективной части работы в качестве препарата сравнения относительно стандартной терапии тромбоза глубоких вен выбран ривароксабан? Требуется ли назначение данного лекарственного препарата лабораторного контроля?

Данные вопросы не носят принципиального характера и не умаляют высокую научно-практическую значимость представленной диссертационной работы.

### **Заключение**

Диссертационная работа Маслакова А.С. на тему " Оценка риска развития геморрагических осложнений терапии пероральными антикоагулянтами при тромбозе глубоких вен", представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалифицированной исследовательской работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно классифицировать как решение актуальной задачи для научной специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология - оптимизация фармакотерапии венозных тромбозов путем повышения безопасности применения антикоагулянтных препаратов.

По научной новизне, практической значимости, методическому уровню выполненного исследования диссертация Маслакова Александра Сергеевича на тему " Оценка риска развития геморрагических осложнений терапии пероральными антикоагулянтами при тромбозе глубоких вен" соответствует



всем требованиям п. 9 "Положения о присуждении ученых степеней", утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 N 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

**Официальный оппонент**

доктор медицинских наук  
по специальности 14.03.06

Фармакология, клиническая фармакология,  
профессор,

профессор кафедры клинической фармакологии  
и пропедевтики внутренних болезней

ФГБОУ ВО Первый Московский  
государственный медицинский  
университет имени И.М. Сеченова

Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

Журавлева Марина Владимировна

Ученый секретарь Ученого совета

ФГБОУ ВО Первый Московский

государственный медицинский

университет имени И.М. Сеченова

Министерства здравоохранения

Российской Федерации,

доктор медицинских наук, профессор



Воскресенская Ольга Николаевна

119991, г. Москва,

ул. Трубецкая, дом 8, стр. 2

Телефон: 8 (499) 248-05-53

E-mail: rektorat@mma.ru