

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента заведующего кафедрой доказательной медицины и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктора медицинских наук, профессора Шпигеля Александра Семеновича 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 выполненного исследования**

Диссертация Маслакова Александра Сергеевича посвящена изучению безопасности антикоагулянтной терапии тромбоза глубоких вен (ТГВ). В настоящее время венозные тромбозы, включающие ТГВ и тромбоз легочной артерии, остаются значимой клинической и медико-социальной проблемой, как в Российской Федерации, так и в других странах мира.

Стандартной консервативной терапией ТГВ является назначение парентеральных антикоагулянтов с последующим переходом на длительный прием пероральных антикоагулянтов из группы антагонистов витамина К. Среди препаратов данной группы наиболее используемым в течение ряда десятилетий, был лекарственный препарат варфарин. Однако практика назначения варфарина сопряжена со значительными клиническими трудностями, связанными с высокой вариабельностью фармакокинетики и фармакодинамики, а также необходимостью лабораторного контроля для подбора оптимальной дозы с целью избежать ретромбоза и чрезмерной

гипокоагуляции с последующим развитием кровотечений. Частота развития геморрагических осложнений на фоне терапии варфарином значительно варьирует от локализации, клинической выраженности и составляет около 15-17% в год.

В последнее время арсенал лекарственных средств для лечения ТГВ в Российской Федерации пополнился рядом новых препаратов: были зарегистрированы лекарственные препараты из группы новых пероральных антикоагулянтов - ингибиторы фактора Ха (ривароксабан и апиксабан) и ингибиторы фактора IIa (дабигатрана этексилат).

Доступные результаты рандомизированных клинических исследований и субгрупповых анализов, посвященных оценке факторов, влияющих на частоту возникновения кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии, привели к дальнейшим исследованиям, посвященным оценке риска развития геморрагических осложнений с использованием специальных прогностических шкал. Использование шкалы HAS-BLED характеризуется наибольшей прогностической ценностью по предсказанию геморрагических осложнений при назначении антикоагулянтных препаратов у пациентов с ТГВ.

В тоже время, в Российской Федерации отсутствуют полноценные исследования, посвященные проблеме безопасности антикоагулянтной терапии с учетом оценки риска возникновения кровотечений при назначении как стандартной терапии, так и нового перорального антикоагулянта - ривароксабана, что предопределило цель и задачи исследования.

Исходя из вышеизложенного, диссертационная работа Маслакова Александра Сергеевича на тему "Оценка риска развития геморрагических осложнений терапии пероральными антикоагулянтами при тромбозе глубоких вен", посвященная оптимизации фармакотерапии ТГВ путем повышения безопасности антикоагулянтных препаратов, представляется актуальной как в научном, так и в практическом отношении.



### **Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность**

В научно-исследовательской работе Маслакова А.С. впервые в Волгоградском регионе изучена эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии в реальной клинической практике у стационарных пациентов с ТГВ. Автором показано, что только каждый четвертый пациент с изучаемой патологией получал эффективную и безопасную терапию варфарином с достижением целевой гипокоагуляции. В остальных случаях назначение варфарина характеризовалось выходом значений международного нормализованного отношения за пределы терапевтического диапазона, что повышало риск развития тромботических или геморрагических осложнений.

В процессе выполнения диссертационной работы на основании сведений, поступивших в Волгоградский региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств за период с 2010 по 2015 годы, автором впервые определена структура осложнений фармакотерапии антитромботическими лекарственными средствами. Это позволило оценить частоту неблагоприятных побочных реакций на группу препаратов, среди которых большинство нежелательных лекарственных реакций пришлось на варфарин.

В результате проведенного проспективного рандомизированного клинического исследования автором изучена безопасность применения стандартной терапии (эноксапарн натрия/варфарин) и ривароксабана у пациентов с ТГВ, определена взаимосвязь между риском развития геморрагических осложнений, рассчитанном при помощи шкалы HAS-BLED, и эпизодами развившихся кровотечений.

Логическим завершением работы явилась разработка алгоритма назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с ТГВ с учетом риска развития геморрагических осложнений на основании полученных результатов диссертационного исследования. Результаты работы

подвергнуты корректному статистическому анализу, который свидетельствует об их достоверности.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа Маслакова А.С. выполнена в объеме, отвечающим поставленным задачам. Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы.

В работе использовался комплекс адекватных и соответствующих современным требованиям методов исследования. Результаты работы подвергнуты корректному статистическому анализу, который свидетельствует об их достоверности. Полученные автором результаты позволили сформулировать информативные и важные для здравоохранения практические рекомендации.

**Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования**

Научная значимость проведенного диссертационного исследования заключается в определении эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии ТГВ в стационарах г. Волгограда, определении ее соответствия отечественным рекомендациям по ведению пациентов с венозными тромбозами. Проведенный Маслаковым А.С. анализ неблагоприятных побочных реакций, зарегистрированных на антитромботические препараты, позволил оценить их структуру, частоту и серьезность на региональном уровне.

Значимость результатов диссертационной работы для практического здравоохранения характеризуется совершенствованием и оптимизацией антикоагулянтной терапии ТГВ, использованием в клинической практике предложенного алгоритма назначения антикоагулянтных лекарственных средств с учетом рассчитанного по шкале HAS-BLED риска развития геморрагических осложнений.



Практическая значимость основных положений проведенной научно-исследовательской работы определяется возможностью их применения амбулаторными и стационарными врачами хирургами, сердечно-сосудистыми хирургами, кардиологами и клиническими фармакологами, а также в лекционных курсах и семинарских занятиях в высших медицинских учебных заведениях на кафедрах клинической фармакологии и сердечно-сосудистой хирургии.

#### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация написана по традиционной схеме, изложена на 162 страницах компьютерного текста и оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011 "Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления".

Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, трех глав собственных результатов, их обсуждений, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя и приложений.

Разделы работы сбалансированы по объему ее отдельных частей. В текст включены 22 таблицы и 22 рисунка. Список используемой литературы содержит достаточное количество источников (всего 189, из них российских - 44 и иностранных - 145).

В первой главе автор отражает высокую значимость изучаемой проблемы, приводит последние данные по эпидемиологии венозных тромбозов в России и мире. Диссертант подробно рассматривает вопросы безопасности фармакотерапии ТГВ, отражает информацию по геморрагическим осложнениям на фоне применения нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов, фондапаринукса и варфарина в лечении изучаемой нозологии. Кроме того, автор приводит данные по результатам крупных клинических исследований, мета-анализам и регистрам, посвященным безопасности применения нового перорального антикоагулянта ривароксабана в лечении венозных тромбозов и ТГВ. Автор обсуждает возможность применения прогностических шкал по оценке

риска развития геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии для улучшения профиля ее безопасности.

Во второй главе приводится дизайн этапов исследования, характеристика клинического материала, используемого в исследовании. Подробно представлены методы эпидемиологической и клинико-инструментальной оценки, примененные в диссертационной работе, и методы статистического анализа.

В третьей главе представлены результаты исследования эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у стационарных пациентов с ТГВ, полученные при проведении фармакоэпидемиологического исследования.

В четвертой главе автор приводит результаты анализа мониторинга безопасности антитромботических препаратов, полученные при оценке частоты, структуры, тяжести и степени достоверности причинно-следственной связи «лекарственное средство - неблагоприятная побочная реакция».

Пятая глава содержит результаты проспективного исследования, посвященного изучению безопасности стандартной терапии и терапии ривароксабаном у пациентов с ТГВ с учетом риска развития геморрагических осложнений, рассчитанном с помощью шкалы HAS-BLED.

В обсуждении результатов исследования (глава 7) автором детально проанализированы полученные результаты, проведено сопоставление собственных данных с материалами литературных источников.

Разделы диссертации написаны логично, каждый подраздел глав завершается обоснованным заключением. Все поставленные автором задачи решены, полученные результаты явились основанием для положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций. Выводы диссертации соответствуют цели и поставленным задачам.



### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Рецензируемая диссертационная работа полностью отвечает требованиям соответствия избранной специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология. Автореферат отражает основные положения и выводы диссертации, оформлен в соответствии с современными требованиями. Работа достаточно полно отражена в публикациях по теме диссертации, в том числе в изданиях, рекомендованных ВАК, а также неоднократно была представлена на научно-практических конференциях. По теме диссертации опубликовано 32 печатных работ, 11 из которых - статьи в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ. Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.

### **Замечания и вопросы**

В качестве замечаний по диссертационной работе следует отметить некоторые стилистические неточности в тексте диссертации, не влияющие на общую положительную оценку диссертации.

В процессе анализа работы возникли следующие вопросы:

1. Можно ли считать корректными словосочетания «новые пероральные антикоагулянты»?

2. Каким Вам видится дизайн дальнейших исследований по выявлению факторов риска развития кровотечений и установления влияния каждого из факторов, у пациентов с венозными тромбозами, получающих антикоагулянтную терапию?

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

### **Заключение**

Таким образом, 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 завершённым

научным исследованием, в результате которого автором решена актуальная задача для научной специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология - оптимизация фармакотерапии венозных тромбозов путем повышения безопасности антикоагулянтной терапии.

Диссертационная работа Маслакова Александра Сергеевича соответствует требованиям п. 9 – 14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

#### Официальный оппонент

Заведующий кафедрой доказательной медицины и клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук по специальности 14.00.05 – внутренние болезни профессор

Шпигель Александр Семёнович

443099, г. Самара, ул. Чапаевская, дом 89

Тел.: 8(846) 332-16-34

факс: 8(846)333-61-36

e-mail: info@samsmu.ru





**Публикации, близкие к тематике диссертационного исследования**

1. Гусева, Г.Н. Реальная клиническая практика: антитромбоцитарная терапия у пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий, при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST [Текст] / Г.Н. Гусева, Т.В. Павлова, И.Л. Воронова, С.М. Хохлунов, **А.С. Шпигель** // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2014. - Т. 58. - N 2. - С. 63 - 68.
2. Котельников Г.П., **Шпигель А.С.** Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика: монография. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: издательская группа «ГЭОТАР – Медиа», 2012. – С. 242
3. Котельников, Г.П., **Шпигель, А.С.** Доказательная медицина - ведущий инструмент современного образования в здравоохранении и фармации. Поликлиническая терапия: учебник [Текст] / под ред. И.Л. Давыдкина, Ю.В. Щукина. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2013. - С. 668ю: ил.

