

В Диссертационный совет Д 208.008.02
ФГБОУ ВО "Волгоградский государственный
медицинский университет"
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

УТВЕРЖДАЮ
Ректор ФГБОУ ВО
"Астраханский государственный
медицинский университет"
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

д.м.н., проф

Х.М. Галимзянов



2016 г.

Отзыв

ведущей организации - ФГБОУ ВО "Астраханский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Маслакова Александра Сергеевича "Оценка риска развития геморрагических осложнений терапии пероральными антикоагулянтами при тромбозе глубоких вен", представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертационной работы

и ее связь с соответствующими отраслями науки и практики

Настоящее диссертационное исследование посвящено оптимизации фармакотерапии венозных тромбозов. Тромбоз глубоких вен (ТГВ) и его серьезное клиническое проявление - легочная эмболия являются актуальной проблемой современного здравоохранения. Данная патология оказывает значительный социальный и экономический ущерб, характеризуясь высокими показателями, как распространенности, так и летальности по всему миру. После инфаркта миокарда и инсульта тромбоэмболические осложнения являются третьей ведущей причиной смерти среди сердечно-сосудистых заболеваний. В то же время эти осложнения являются

потенциально предотвратимыми, при своевременном проведении профилактических мероприятий (Духин А.О., 2014).

В настоящее время антикоагулянтная терапия является основой лечения больных с ТГВ для предотвращения повторных тромбозов и тромбоэмболий. Однако назначение антикоагулянтной терапии увеличивает риск геморрагических осложнений, развитие которых связано с увеличением частоты неблагоприятных исходов.

На протяжении длительного периода времени основным препаратом для длительной антикоагулянтной терапии был варфарин, практическое применение которого в клинической практике сопровождалось развитием геморрагических осложнений, частота которых составляла до 10-15% в год.

В последние несколько лет на мировом фармацевтическом рынке появились лекарственные препараты из группы новых пероральных антикоагулянтов: селективные ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан и эдоксабан) и прямые ингибиторы тромбина (дабигатрана этексилат). Применение данных лекарственных средств обеспечило возможность усовершенствования и оптимизации антикоагулянтной терапии.

Многоцентровые рандомизированные клинические исследования и регистры пациентов, посвященные оценке эффективности и безопасности применения нового перорального антикоагулянта - ривароксабана в лечении пациентов с ТГВ, содержат результаты о влиянии определенных факторов на риск развития кровотечений при назначении антикоагулянтной терапии.

Применение прогностических шкал для оценки риска развития геморрагических осложнений (шкала HAS-BLED) позволяет определить оптимальное соотношение польза/риск от назначения антикоагулянтных препаратов и повысить безопасность терапии ТГВ.

Поставленная диссертантом цель исследования - оптимизация фармакотерапии венозных тромбозов путем повышения безопасности применения антикоагулянтных препаратов - позволила сформулировать основные задачи. Использование современных методов проведения

клинических исследований, в том числе ретроспективного анализа данных и проспективного рандомизированного стратифицированного сравнительного исследования, открывает возможность получить новые данные по безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с ТГВ. Принимая во внимание высокую смертность при венозных тромбозах, сложность подбора дозы варфарина и необходимость дифференцированного подхода к назначению антикоагулянтной терапии в зависимости от наличия факторов риска геморрагических осложнений, диссертационная работа, посвященная безопасности стандартной терапии и нового перорального антикоагулянта ривароксабана, является актуальной и своевременной.

Научная новизна проведенного исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций

Новизна результатов, полученных автором диссертации, соответствуют уровню изучения рассматриваемой проблемы. Впервые в регионе в процессе проведения фармакоэпидемиологического исследования получены данные об эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии, частоте достижения целевых значений лабораторных показателей гипокоагуляции.

Впервые на региональном уровне Маслаковым А.С. изучена частота регистрации и структура неблагоприятных побочных реакций антитромботических лекарственных средств, выявленных методом спонтанных сообщений, определена их серьезность и предсказуемость, а также причинно-следственная связь "лекарственное средство - неблагоприятная побочная реакция".

В проспективной части исследования автором впервые в Российской Федерации проведено рандомизированное сравнительное исследование, в котором определена взаимосвязь между геморрагическими осложнениями антикоагулянтной терапии и риском развития кровотечений с использованием шкалы HAS-BLED у пациентов с ТГВ.

По результатам проведенного диссертационного исследования автором предложен алгоритм назначения антикоагулянтной терапии для лечения ТГВ с учетом возможного риска развития геморрагических осложнений.

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

Полученные в работе Маслакова А.С. данные имеют большое научно-практическое значение, поскольку представляют практическим врачам информацию о риске развития геморрагических осложнений при назначении антикоагулянтной терапии с возможным применением более безопасного нового перорального антикоагулянта - ривароксабана в сравнении со стандартной терапией ТГВ.

На основании проведенного автором фармакоэпидемиологического исследования было показано, что эффективная антикоагулянтная терапия с достижением целевых значений международного нормализованного отношения была достигнута у 28% с ТГВ, в остальных случаях отмечалась чрезмерная гипо- и гиперкоагуляция с увеличением риска геморрагических и тромботических осложнений.

Выполненный автором ретроспективный анализ неблагоприятных побочных реакций на антитромботические лекарственные средства выявил, что основное число сообщений о подозреваемых неблагоприятных побочных реакциях пришлось на варфарин, большинство из которых были представлены геморрагическими осложнениями.

В результате проведенного рандомизированного сравнительного исследования по оценке безопасности нового перорального антикоагулянта - ривароксабана и стандартной терапии (эноксапарин натрия/варфарин) автором получены данные о частоте развития геморрагических осложнений в зависимости от риска их развития, рассчитанного с использованием шкалы HAS-BLED. Автором отмечено, что эпизоды развившихся кровотечений чаще встречались среди пациентов высокого риска, а также среди пациентов, получавших варфарин.

Достоинством работы является разработанный алгоритм по назначению антикоагулянтной терапии у пациентов с ТГВ с учетом наличия факторов риска кровотечений, что позволяет осуществлять индивидуальный подход к фармакотерапии с учетом особенностей конкретного пациента.

Полученные автором результаты имеют существенное значение для практического здравоохранения, поскольку способствуют оптимизации фармакотерапии ТГВ на основании фармакоэпидемиологического анализа стереотипов лечения ТГВ, ретроспективного анализа неблагоприятных побочных реакций на антитромботические лекарственные средства и сравнительного исследования безопасности стандартной терапии и ривароксабана у пациентов с ТГВ.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты проведенного диссертационного исследования по оценке безопасности применения антикоагулянтной терапии при ТГВ позволяют научно обосновать методические подходы к назначению наиболее безопасной схемы антикоагулянтной терапии с учетом риска развития геморрагических осложнений.

Результаты исследования позволяют рекомендовать использование предложенного автором алгоритма назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с ТГВ в зависимости от риска развития геморрагических осложнений для практикующих врачей сосудистых хирургов, кардиологов и клинических фармакологов с целью оптимизации фармакотерапии данной нозологии.

Данные, представленные в диссертации, могут быть включены в учебный материал для студентов высших учебных заведений и в методические рекомендации для врачей.

Коллективу кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ ФГБОУ ВО "Волгоградский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской

Федерации рекомендуется продолжать и развивать исследования в области антикоагулянтной терапии при ТГВ.

Оценка структуры и содержания диссертационной работы

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми Министерством образования и науки РФ. Работа изложена на 162 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы (глава 1), описание материалов и методов исследования (глава 2), три главы собственных исследований (главы 3-5), обсуждение (глава 6), выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и условных обозначений, список литературы, приложение. Диссертационная работа иллюстрирована 22 таблицами и 22 рисунками. Список литературы содержит 189 источников, включая 44 отечественных и 145 зарубежных авторов. Основные разделы диссертации полностью согласуются с целью и задачами исследования.

Раздел "Введение" содержит обоснование актуальности проведенного исследования, степень разработанности проблемы, цели и задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, методологию и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробацию результатов.

В первой главе автором освещены вопросы заболеваемости и распространенности венозных тромбозов и ТГВ, подробно рассматриваются зарубежные эпидемиологические исследования. Значительный объем главы посвящен безопасности фармакотерапии ТГВ, включая безопасность применения антикоагулянтов прямого и непрямого действия, а также нового перорального антикоагулянта - ривароксабана. На основании имеющихся литературных данных соискателем обоснована необходимость проведения данного диссертационного исследования с использованием прогностических шкал для оценки риска развития геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии.

Во второй главе представлено описание материалов и методов. Автором приведены исчерпывающие данные о примененных методах исследования. На каждом этапе четко сформулированы критерии включения/невключения. Представлены основные инструменты для отбора, оценки полученных данных, расчета результатов. Очень подробно, в соответствии с основными законодательными и нормативными требованиями, описаны все этапы работы.

Третья глава посвящена результатам одномоментного фармакоэпидемиологического исследования, которые позволили автору оценить эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у пациентов с ТГВ в клинической практике.

Четвертая глава содержит результаты ретроспективного анализа частоты и структуры неблагоприятных побочных реакций или неэффективности антитромботических лекарственных средств.

В пятой главе представлены результаты рандомизированного сравнительного исследования в параллельных группах по оценке безопасности терапии ривароксабана и стандартной терапии (эноксапарин натрия/варфарин) у пациентов с ТГВ.

В шестой главе автором представлен критический анализ результатов, полученных в ходе исследования.

Выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы резюмируют полученные сведения, являются обоснованными и достоверными и соответствуют поставленным в работе цели и задачам.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат отражает содержание диссертации. Материал изложен в логичной последовательности соответственно главам диссертации. Автореферат иллюстрирован 10 рисунками и включает 5 таблиц для облегчения восприятия фактических данных.

Материалы диссертации опубликованы в 32 печатных работах, из них 11 в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикаций основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения и результаты проведенного диссертационного исследования соответствуют паспорту специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки): п. 14 "Исследование нежелательного действия лекарственных средств, разработка методов их профилактики и коррекции"; п. 16 "Изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний путем проведения ретроспективных и проспективных фармакоэпидемиологических исследований"; п. 18 "Разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом их индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности)".

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Заключение

Диссертационная работа Маслакова Александра Сергеевича 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 работой, которая по актуальности, научной новизне, использованным методам и полученным результатам отвечает 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, содержит решение актуальной научной задачи

клинической фармакологии - оптимизации фармакотерапии венозных тромбозов путем повышения безопасности антикоагулянтной терапии, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Астраханский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 2 от 15.09. 2016 года.

Заведующая кафедрой клинической фармакологии
ФГБОУ ВО "Астраханский государственный
медицинский университет"
Минздрава России
Д.М.Н.,



А.Р. Умерова

414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121
Тел: 8 (8512) 52-41-43
Факс: 8 (8512) 55-51-33
E-mail: agma@astranet.ru

Подпись д.м.н. А.Р. Умерова
заведующей:

"6" октября 2016 г.



Директор по УВР

Олив Е.А.

Публикации, близкие к теме диссертации

1. Умерова, А.Р. Мониторинг неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства / А.Р. Умерова, В.В. Дементьева // Астраханский медицинский журнал. - 2009. - Т. 4. - N 2. - С. 52 - 56.
2. Умерова, А.Р. Мониторинг безопасности лекарственных средств: учебное пособие для студентов медицинских вузов / А.Р. Умерова, В.В. Дементьева, И.В. Вязовая // ГОУ ВПО "Астраханская государственная медицинская академия" Минздрава России, Управление Росздравнадзора по Астраханской обл. - Астрахань., 2009. - с. 80.
3. Умерова А.Р. Клиническая фармакология лекарственных средств, влияющих на процессы тромбообразования: учебное пособие/ А.Р. Умерова, О.П. Островерхов // ГБОУ ВПО "Астраханская государственная медицинская академия" Минздравсоцразвития России. - Астрахань., 2012. - 268 с.
4. Умерова, А.Р. Опыт работы по осуществлению государственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности / А.Р. Умерова, В.А. Шепелев // Вестник Росздравнадзора. - 2013. - Т. 9. - N 4. - С. 51 - 54.
5. Kirilochev, O.O., Dorfman, I.P., Umerova, A.R. Monitoring drug safety in Astrakhan, Russia. International Journal of Risk & Safety in Medicine, vol. 27, no. s1, pp. S33-S34, 2015.