

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО «Смоленский
государственный медицинский
университет Министерства
здравоохранения
Российской Федерации»
д.м.н., профессор

« 02 » ноября 2022 года



о научно-практической значимости диссертации Ченкурова Михаила Станиславовича «Особенности фармакокинетики и фармакодинамики β -лактамного антибиотика меропенема у пациентов пожилого и старческого возраста», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Несмотря на многочисленные достижения современной медицины, бактериальные инфекции по-прежнему сопряжены с высокой заболеваемостью и смертностью лиц пожилого и старческого возраста в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В связи с этим своевременное назначение рациональной антибактериальной терапии является решающим фактором в обеспечении клинического успеха.

Одной из основных проблем терапии тяжелых бактериальных инфекций является недостаточная эффективность антибактериального препарата в отношении микроорганизма-возбудителя при использовании режимов

дозирования, указанных в инструкции и клинических рекомендациях. Кроме того, подобный характер действия препарата является одной из основных причин, обуславливающих повышенный риск развития септических осложнений и высокую летальность, в особенности у пациентов пожилого и старческого возраста.

Одним из наиболее часто используемых антибактериальных лекарственных средств в ОРИТ является меропенем (β -лактамный антибиотик, обладающий широким спектром действия) – препарат выбора в лечении бактериальных инфекций тяжелого течения, как внебольничных, так и нозокомиальных. Для меропенема основным фармакодинамическим (ФД) параметром, определяющим его терапевтический эффект, является процент времени, в течение которого уровни концентраций меропенема в очаге инфекции превышают его минимальную подавляющую концентрацию ($\%T > \text{МПК}$) для конкретного возбудителя. Следовательно, чем дольше концентрация меропенема в плазме крови поддерживается выше МПК, тем выше вероятность достижения клинического успеха проводимой терапии.

Недостаточная или избыточная экспозиция меропенема в плазме крови при использовании стандартных режимов дозирования может быть связана с вариабельностью фармакокинетики (ФК), обусловленной индивидуальными особенностями пациента и патофизиологическими изменениями в его организме. Факторами, которые способны клинически значимо изменять ФК меропенема у пожилых пациентов, могут быть острое течение инфекционного заболевания, возрастные особенности, сопутствующие заболевания, использование сопутствующей терапии, а также применение инвазивных медицинских вмешательств.

В условиях выраженной ФК вариабельности и неуклонного роста резистентности возбудителей, использование терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) может способствовать индивидуализации режимов дозирования меропенема и повысить вероятность достижения желаемой фармакодинамической цели ($\%T > \text{МПК}$). Персонализация антибактериальной терапии, повышение ее эффективности и безопасности в условиях растущей антибиотикорезистентности являются важными задачами. При этом ТЛМ считается одним из общепризнанных методов оптимизации режимов дозирования

лекарственных препаратов, способствующих повышению эффективности и безопасности фармакотерапии.

Для корректной интерпретации результатов ТЛМ, оценки индивидуальных значений ФК параметров пациента, а также прогноза индивидуального суррогатного маркера эффективности (ФД параметра) используется популяционное ФК/ФД моделирование. Кроме того, на основе ФК/ФД моделирования может быть оценена вероятность достижения терапевтических целей для различных схем дозирования меропенема в зависимости от возможного распределения значений ФК параметров. Разработка таких популяционных моделей позволяет оптимизировать режимы дозирования препарата в определенной популяции пациентов. Такой подход очень важен для особых, с точки зрения ФК, популяций, к которым, в том числе, относятся пациенты пожилого и старческого возраста, находящиеся на лечении в ОРИТ.

Оптимизация проведения антибактериальной терапии в плане выбора эффективного и безопасного режима дозирования, а также профилактика антибиотикорезистентности являются актуальными задачами здравоохранения с учетом потребности рационального использования препаратов этой группы.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации:

В диссертационном исследовании соискателем представлены следующие оригинальные результаты:

Впервые получены данные ФК/ФД моделирования по данным ТЛМ меропенема в российской популяции пациентов пожилого и старческого возраста в ОРИТ.

Проведен популяционный ФК/ФД анализ меропенема с последующим сравнением статистических характеристик ФК параметров этого препарата у пациентов разных возрастных групп. По сравнению с более молодыми пациентами у пациентов пожилого и старческого возраста были установлены более высокие значения для показателей объема распределения и меньшие значения для показателей элиминации, а также более выраженная межиндивидуальная ФК вариабельность для меропенема в популяции пациентов пожилого и старческого возраста. Данные результаты могут быть полезны для понимания особенностей ФК

меропенема в популяции пожилых пациентов.

Получены убедительные обоснованные данные, подтверждающие необходимость проведения ТЛМ с целью оптимизации и индивидуализации режимов дозирования меропенема в группе пациентов пожилого и старческого возраста. Повторные процедуры ТЛМ у данной группы пациентов позволили оценить изменения значений индивидуальных ФК параметров пациентов по мере улучшения их состояния.

Научная значимость полученных результатов:

Полученные результаты демонстрируют целесообразность использования ТЛМ в рамках рутинной клинической практики. Оцененная по данным ТЛМ популяционная ФК модель позволяет проводить индивидуализацию режимов дозирования меропенема у взрослых/пожилых пациентов при проведении лечения в ОРИТ.

Проведение ТЛМ имеет особое значение для пациентов с увеличенным клиренсом креатинина. Согласно представленным в диссертационном исследовании результатам регрессионного анализа, у пациентов с увеличенным клиренсом креатинина не наблюдалось выраженной зависимости между клиренсом креатинина и клиренсом меропенема. Следовательно, корректировать режимы дозирования у таких пациентов возможно исключительно на основании данных ТЛМ.

Также в работе убедительно показано, что проведение ТЛМ имеет дополнительное преимущество в случае инфицирования резистентными микроорганизмами со значениями МПК > 8 мг/л для меропенема, а также при необходимости достижения ФД целей. Обосновано применение перспективных режимов дозирования меропенема 8-12 г в сутки в виде пролонгированной инфузии под контролем ТЛМ.

Полученная популяционная ФК модель успешно внедрена в рутинную клиническую практику ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ» г. Москвы. Кроме того, оценена пригодность ранее разработанной аналитической методики количественного определения меропенема методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ-УФ), что может способствовать внедрению ТЛМ меропенема в клиническую практику.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений:

Достоверность результатов, представленных соискателем, не вызывает сомнений. В ходе выполнения диссертационной работы используемые аналитическое оборудование и оборудование для проведения микробиологических исследований были надлежащим образом поверены и сертифицированы. Методика количественного определения концентрации меропенема в крови методом ВЭЖХ-УФ была валидирована в соответствии с требованиями нормативной документации. Полученные данные проанализированы с использованием корректных статистических методов и специализированного программного обеспечения. Для полученной популяционной ФК модели была проведена внутренняя валидизация; оцененные популяционные ФК параметры меропенема согласуются с результатами, полученными в зарубежных работах.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации:

Рекомендации по использованию результатов диссертационного исследования в полной мере отражены в разделе «практические рекомендации». Полученные автором данные потенциально могут быть использованы в качестве систематизированного подхода по проведению ТЛМ на уровне клинических рекомендаций.

Структура и содержание работы:

Диссертационная работа оформлена в традиционном стиле и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, описание полученных результатов с обсуждением, заключение, выводы, практические рекомендации. Работа изложена на 187 страницах, иллюстрирована 11 рисунками и 17 таблицами. Список литературы включает 322 источника, в том числе 52 отечественных и 270 зарубежных.

Во введении автором четко и аргументированно обозначена актуальность темы, обоснованы ее новизна и степень разработанности, корректно сформулированы цели и задачи исследования.

В главе 1 «Обзор литературы» представлены актуальные данные о проблеме бактериальных инфекционных заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста с наиболее подробным освещением вопросов, связанных с внебольничной

пневмонией. Приведены результаты современных фармакоэпидемиологических исследований, оценена клиническая значимость данного заболевания у лиц старшей возрастной группы с учетом всех факторов риска, обосновано назначение меропенема для таких пациентов в качестве эмпирической стартовой терапии. В полном объеме представлены данные о клинически значимых ФК параметрах меропенема, обращено внимание на их зависимость от возраста и клинического состояния. Подчеркнута важность проведения ТЛМ для данной группы пациентов.

В целом сведения, представленные в литературном обзоре, полностью соответствуют целям и задачам диссертационного исследования.

В главе 2 «Материалы и методы» очень детально представлена методология исследования. Подробно описаны используемое оборудование, программное обеспечение, дизайн исследования, условия проведения экспериментов. Приведены статистические методы, используемые в процессе анализа полученных данных.

В главе 3 «Результаты и обсуждение» представлены результаты фармакоэпидемиологического анализа у пациентов пожилого и старческого возраста с внебольничной пневмонией. Особое внимание обращено на то, что в исследуемой популяции встречались пациенты, инфицированные резистентными к меропенему возбудителями ($\text{МПК} \geq 8 \text{ мг/л}$).

Основной раздел диссертации посвящен ФК/ФД моделированию. Подробно представлены полученные в работе результаты ТЛМ меропенема, характеристика оцененной популяционной ФК-модели и качество прогноза на ее основе концентраций меропенема в сопоставлении с определенными в ходе ТЛМ концентрациями. Выявлены наиболее выраженные статистически значимые ковариаты (клиренс креатинина), оказывающие влияние на вариабельность ФК параметров меропенема. При этом сделано заключение, что ковариаты описывают только относительно небольшой процент общей вариации значений ФК параметров.

Расчет и анализ ФД показателя для эмпирических режимов дозирования меропенема позволили рекомендовать наиболее эффективные стратегии антибактериальной терапии для пациентов, находящихся на лечении в ОРИТ. По результатам ФК/ФД моделирования также были обоснованы перспективные

режимы дозирования препарата (8-12 г в сутки), которые могут использоваться у пациентов с увеличенной почечной функцией и пациентов, инфицированных возбудителями с высокими значениями МПК.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации.

Публикации результатов исследования:

По теме диссертационного исследования соискателем опубликовано 6 печатных работ, среди которых 5 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, из них 3 в изданиях, входящих в базу Scopus. Одна статья опубликована в сборнике Международной конференции.

Замечания по работе:

Принципиальных замечаний, влияющих на качество и информативность диссертационного исследования, нет.

В процессе рецензирования работы возникли следующие **вопросы**, требующие уточнения в рамках публичной дискуссии:

1. При проведении ТЛМ и расчете ФК параметров пациентам назначался какой-то конкретный препарат меропенема или использовались препараты разных производителей?

2. С чем, по мнению автора, могут быть связаны установленные им более высокие значения объема распределения меропенема у пациентов пожилого и старческого возраста по сравнению с более молодыми пациентами?

Заключение:

Диссертационная работа Ченкурова Михаила Станиславовича «Особенности фармакокинетики и фармакодинамики β -лактамного антибиотика меропенема у пациентов пожилого и старческого возраста» является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной научной задачи, имеющей значение для развития фармакологии, клинической фармакологии – обоснования оптимизации режимов дозирования меропенема с помощью терапевтического лекарственного мониторинга пациентам, находящимся в тяжелом состоянии, с выраженными изменениями фармакокинетики.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям действующего «Положения о присуждении ученых степеней» (утв. постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. с изменениями), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. Протокол № 5 от 01.11.2022.

Заведующий кафедрой клинической
фармакологии ФГБОУ ВО СГМУ
Минздрава России
д.м.н., профессор



Козлов Сергей Николаевич

Подпись проф. Козлова С.Н. заверяю



214019, Российская Федерация, Смоленская обл., г. Смоленск, ул. Крупской, 28,
тел. +7 (4812) 55-02-75, email: adm@smolgm.ru, <http://smolgm.ru/>