

ОТЗЫВ

официального оппонента **Абаимова Дениса Александровича** на диссертацию **Ченкурова Михаила Станиславовича** «Особенности фармакокинетики и фармакодинамики β -лактамного антибиотика меропенема у пациентов пожилого и старческого возраста» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы исследования

Антибиотикорезистентность является глобальной проблемой здравоохранения 21 века. Меропенем (β -лактамный антибиотик) - является препаратом выбора для терапии тяжелых бактериальных инфекций, но даже к нему, согласно литературным данным, может наблюдаться резистентность.

Инфекционные заболевания, индуцированные полирезистентными штаммами, очень часто сопряжены с тяжелым течением, требующим госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), и высокой летальностью, особенно у пациентов старшей возрастной группы. Возраст-ассоциированная инволюция систем организма и наличие хронических заболеваний делают данную группу лиц высоковосприимчивой к бактериальным инфекционным заболеваниям. С другой стороны, наличие сопутствующих заболеваний и полипрагмазия увеличивают межиндивидуальную фармакокинетическую вариабельность, что делает эту популяцию особой с точки зрения фармакокинетики и индивидуализации дозирования. Кроме того, для пациентов старшей возрастной группы при тяжелых инфекционных заболеваниях в большой степени характерны патофизиологические изменения, способные клинически значимо менять фармакокинетику антибактериальных препаратов, в том числе меропенема: увеличивать кажущийся объем распределения, изменять почечную функцию или значительно снижать показатели выведения препарата в связи с развитием острого почечного повреждения.

Проведение своевременной рациональной антибактериальной терапии, несомненно, является ключевым компонентом в достижении клинического успеха. Но, в то же время, режимы дозирования, рекомендуемые инструкцией по применению, не всегда обеспечивают достижение адекватного воздействия на микроорганизм возбудителя из-за значительной межиндивидуальной и интраиндивидуальной вариабельности, которая характерна для группы пациентов пожилого и старческого возраста при тяжелых инфекциях.

Вопрос оптимизации режимов дозирования с целью снижения вероятности нежелательных явлений, повышения вероятности успеха проводимой терапии и снижения развития резистентности до сих пор остается актуальным. Одним из методов, направленных на оптимизацию дозирования антибактериальных препаратов, включая меропенем, является применение терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ).

Представленная соискателем диссертационная работа «Особенности фармакокинетики и фармакодинамики β -лактамного антибиотика меропенема у пациентов пожилого и старческого возраста» демонстрирует важность применения ТЛМ для последующей индивидуализации режимов дозирования у пациентов пожилого и старческого возраста, находящихся в тяжелом состоянии в ОРИТ.

В диссертационном исследовании были проанализированы данные терапевтического лекарственного мониторинга меропенема. Этот антибиотик назначался пациентам с тяжелыми инфекционными заболеваниями различной локализации в ОРИТ. Для измерения концентрации меропенема в пробах крови применялся метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием (ВЭЖХ-УФ). В представленной работе была воспроизведена и валидирована ранее разработанная на кафедре общей и клинической фармакологии РУДН методика количественного определения меропенема. Процедура ТЛМ проводилась по общепринятой стратегии «ПИК-СПАД».

По результатам ТЛМ было проведено фармакокинетико/фармакодинамическое (ФК/ФД) моделирование на основе Байесовского подхода, для идентификации популяционных и индивидуальных ФК параметров меропенема у пациентов пожилого и старческого возраста в ОРИТ. В ходе популяционного ФК/ФД моделирования были выявлены основные индивидуальные особенности – так называемые «ковариаты» пациентов (возраст, клиренс креатинина), значимо влияющие на ФК параметры различных режимов дозирования меропенема в этой популяции пациентов, а также продемонстрировано правдоподобие достижения желаемого фармакодинамического (ФД) показателя в случае лечения таких пациентов при различных предполагаемых уровнях резистентности возбудителя, что является основными задачами диссертационного исследования.

Исследование включает две проспективные части. В первой части рассмотрена фармакоэпидемиология наиболее распространенного инфекционного заболевания бактериального генеза – внебольничной пневмонии (ВП) у 296 пациентов пожилого и старческого возраста. Были оценены частота выделения клинически значимых возбудителей (*A. baumannii*, *K. pneumoniae* и др.) и их чувствительность к меропенему. Вторая часть исследования посвящена изучению фармакокинетики и фармакодинамики меропенема на примере 131 включенного пациента. Результаты первой части демонстрируют распространённость резистентных возбудителей ВП к меропенему у пожилых пациентов в ОРИТ. Это объясняет необходимость достижения высоких уровней ФД целей ($\% T > \text{МПК}$), и важность индивидуализации дозирования по данным ТЛМ, что детально обосновывается в диссертационной работе.

Научная новизна

В представленном диссертационном исследовании впервые в Российской Федерации был проведен анализ данных, полученных в ходе процедур терапевтического лекарственного мониторинга меропенема в

популяции пациентов пожилого и старческого возраста, находящихся на лечении в ОРИТ.

Результаты популяционного моделирования показали выраженную межиндивидуальную ФК вариабельность меропенема в популяции пациентов пожилого и старческого возраста. Прямое сравнение фармакокинетики у российских пациентов разного возраста в ОРИТ, получавших антибактериальную терапию меропенемом, позволило выявить основные тенденции фармакокинетических изменений у пациентов пожилого и старческого возраста: бóльшие средние значения объема распределения и меньшие значения показателей элиминации меропенема, по сравнению с пациентами более молодого возраста.

В работе Ченкурова М.С., на основе анализа влияния различных ковариат на индивидуальные значения ФК параметров меропенема, доказательно обосновывается необходимость проведения процедуры ТЛМ для оптимизации режима дозирования у категории пациентов пожилого и старческого возраста в ОРИТ.

В представленной работе впервые была произведена оценка изменения индивидуальных значений ФК параметров по мере улучшения клинического состояния у возрастных пациентов, находящихся в ОРИТ.

Научно-практическая значимость

Результаты, полученные в диссертационном исследовании, обладают высокой научно-практической значимостью. Рассчитанная по данным ТЛМ популяционная фармакокинетическая модель может использоваться с целью оптимизации режимов дозирования меропенема для взрослых пациентов, включая пациентов пожилого и старческого возраста, находящихся на лечении в ОРИТ. Кроме того, продемонстрирована важность применения ТЛМ для пациентов с увеличенным клиренсом креатинина, поскольку, как было показано в работе, индивидуализация дозирования меропенема для таких пациентов возможна только по данным ТЛМ.

Результаты диссертационного исследования были внедрены в клиническую практику ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ» г. Москвы.

Степень обоснованности и достоверности выводов и основных положений диссертации

Проведение диссертационного исследования одобрено этическим комитетом медицинского института РУДН (протокол №10 от 20.06.2019).

Оборудование, используемое для проведения микробиологических исследований, а также аналитическое оборудование было поверено и сертифицировано. Как было показано в работе, воспроизведенная методика количественного определения меропенема методом ВЭЖХ-УФ соответствует всем валидационным критериям.

В работе был представлен достаточно большой объем результатов, при обработке которых, автором использовались корректные статистические методы и современные компьютерные программы для ФК/ФД моделирования и корреляционного анализа полученных данных.

Результаты исследования были представлены на научно-практических конференциях, как российских, так и международных.

Все вышеуказанное подтверждает достоверность представленных результатов.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа Ченкурова М.С. изложена на 187 страницах машинописного текста, включает в себя 3 главы: «Введение, обзор литературы» – 1 глава; описание раздела «Материалы и методы» - 2 глава; «Экспериментальная часть» - 3 глава. Текст хорошо иллюстрирован и включает 11 рисунков и 17 таблиц, что способствует адекватному восприятию материала.

Во введении достаточно полно аргументирована актуальность проведенного исследования, приведены ссылки на литературные данные. Четко обозначены цель и задачи исследования, а также положения, выносимые на защиту.

Представлен обширный обзор литературы по теме исследования:

В 1 главе автором представлен современный и систематизированный литературный обзор, рассматривающий фармакоэпидемиологию внебольничной пневмонии (ВП) у лиц пожилого и старческого возраста. Данное заболевание до сих пор остается клинически значимым для указанной социальной группы. Согласно данным обзора, применение меропенема в качестве стартовой эмпирической антибактериальной терапии при лечении ВП у данной группы пациентов может быть оправдано. Течение ВП у таких пациентов имеет тяжелый и затяжной характер, сопряженный с риском высокой летальности.

Кроме того, автором представлены фармакокинетические данные меропенема, проанализированы факторы, влияющие на фармакокинетику меропенема, приведены аргументы в пользу проведения ТЛМ для такой особой популяции, как пациенты пожилого и старческого возраста, находящиеся на лечении в ОРИТ.

В разделе «Материалы и методы» подробно описаны методики, применённые в работе для решения поставленных задач, а также перечислено используемое оборудование и химические реактивы. Информативно представлены все элементы дизайна исследования.

В разделе «Результаты и обсуждение» представлены результаты фармакоэпидемиологического анализа, в ходе которого были установлены резистентные к меропенему (значение МПК ≥ 8 мг/л) возбудители ВП (*A. baumannii*, *K. pneumoniae* и др), что подтверждает целесообразность использования меропенема для проведения эмпирической антибактериальной терапии.

Воспроизведенная аналитическая методика количественного определения меропенема была оценена по основным показателям, предъявляемым к аналитическим методикам: селективность, специфичность, линейность, чувствительность, правильность, прецизионность и

стабильность. Было показано, что воспроизведенная методика полностью удовлетворяет требованиям к оцениваемым параметрам.

Основная часть работы посвящена ФК/ФД моделированию. Подробно описаны результаты, полученные на основе данных ТЛМ, дана характеристика рассчитанной популяционной ФК-модели, включая точность описания наблюдаемых данных моделью, выявлены статистически значимые ковариаты (клиренс креатинина, возраст), влияющие на значения ФК параметров меропенема. Для каждого режима дозирования, эмпирически назначаемого пациентам пожилого и старческого возраста в ОРИТ, были рассчитаны значения ФД-показателя ($\%T > \text{МПК}$), определяющего эффективность антибактериальной терапии в зависимости от индивидуальных ФК-особенностей пациентов.

На основе ФК/ФД моделирования были обоснованы наиболее перспективные режимы дозирования меропенема в зависимости от почечной функции пациента и от чувствительности возбудителя. Кроме того, в исследовании подробно рассмотрены клинические случаи, демонстрирующие преимущества индивидуализации дозирования на основе ТЛМ в клинической практике.

По результатам диссертационной работы, соискателем было опубликовано 6 печатных работ, 5 в рецензируемых научных изданиях ВАК, 3 в рецензируемых научных изданиях базы данных Scopus.

В выводах, сделанных автором, полностью отражены: поставленная цель, сформулированные задачи и положения, выносимые на защиту, что позволяет рассматривать диссертацию как законченный научный труд.

Автореферат достаточно полно описывает диссертационное исследование Ченкурова М.С. и включает в себя все необходимые элементы, соответствующие диссертационному исследованию.

Принципиальных замечаний диссертационная работа не вызывает.

Можно отметить присутствие в тексте незначительного числа стилистических ошибок и опечаток технического характера, принципиально не влияющих на качество представленной информации в тексте.

В ходе прочтения диссертации, возникают следующие вопросы дискуссионного характера:

1. Может ли полученная популяционная фармакокинетическая модель использоваться при индивидуализации режимов дозирования меропенема у всех категорий пациентов, или данная модель может быть применима только для пациентов пожилого и старческого возраста?
2. Какие факторы могут влиять на частоту выделения патогенных микроорганизмов – возбудителей инфекционных заболеваний бактериального генеза?
3. Какие оптимальные временные точки для пробоотбора Вы можете рекомендовать при проведении ТЛМ?

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 новые подходы по индивидуализации режимов дозирования у возрастных пациентов, находящихся в тяжелом состоянии с выраженными изменениями фармакокинетики с помощью арсенала методов ТЛМ. Работа имеет практическое значение для развития фундаментальной и клинической фармакологии.

По совокупности новизны, актуальности темы, объему выполненных исследований, научно-практической значимости и полноте опубликованных результатов, диссертационная работа полностью соответствует требованиям

«Положения о присуждении ученых степеней» (утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник
группы фармакокинетики
отдела лабораторной диагностики
ФГБНУ НЦН



Денис Александрович Абаимов

Подпись к.б.н. Абаимова Д.А. заверяю:

Учёный секретарь
ФГБНУ НЦН, к.м.н.



Дмитрий Владимирович Сергеев

01.11.2022

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии», **125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д.80;**
тел. 8 (499) 740-80-79; E-mail: center@neurology.ru;
Web-сайт <https://www.neurology.ru>