

ОТЗЫВ

официального оппонента Мирошниченко Игоря Ивановича 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:

Актуальность проблемы оптимизации антибиотикотерапии и выработки принципов персонализированного подхода к терапии пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии, включая пациентов пожилого и старческого возраста, не вызывает сомнений. У данной группы пациентов наблюдается экстремальная межиндивидуальная и интраиндивидуальная фармакокинетическая (ФК) вариабельность. Тревожная ситуация в антибактериальной терапии усугубляется резистентностью патогенных микроорганизмов ко многим эффективным в недавнем прошлом антибиотикам.

Одним из последних бастионов на пути резистентности является меропенем. Для обеспечения бактерицидного эффекта меропенема, концентрация несвязанного препарата должна быть выше минимальной ингибирующей концентрации по крайней мере в 40% времени в интервале дозирования (40% T > МПК).

На фармакокинетические параметры меропенема в данной группе пациентов, помимо возрастных особенностей, существенно влияют динамические, непредсказуемые патофизиологические изменения, характерно – возникающие на фоне тяжелого клинического состояния. У таких пациентов наблюдается значительное увеличение объема распределения и/или вариабельность показателей клиренса креатинина.

При использовании «стандартных» доз меропенема данные фармакокинетические изменения могут приводить к субтерапевтическим концентрациям в плазме с последующей неэффективностью лечения и развитием резистентности, в то время как слишком высокая экспозиция препарата приводит к развитию нежелательных эффектов, что может привести к преждевременному прекращению терапии.

Проблема оптимизации режимов дозирования меропенема с целью повышения эффективности и безопасности в условиях выраженной ФК, вариабельности и рисков инфицирования резистентными возбудителями у пациентов, находящихся в критическом состоянии, может быть решена с помощью терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) с последующим ФК – моделированием. Использование ТЛМ позволяет своевременно корректировать режим дозирования в зависимости от клинического состояния, а рассчитанная популяционная модель позволяет оценить правдоподобие достижения желаемой ФД – цели для различных режимов дозирования.

Научная новизна:

В соответствии с поставленными целью и задачами, соискателем проведен ряд достаточно хорошо спланированных исследований, результаты которых демонстрируют следующее:

- Впервые на территории РФ проведен анализ результатов ТЛМ меропенема в группе пациентов пожилого и старческого возраста, находящихся в критическом состоянии.
- Рассчитана оригинальная популяционная ФК/ФД модель меропенема с помощью программы nonparametric adaptive grid (NPAG). Установлены количественные изменения, наблюдаемые у пациентов пожилого и старческого возраста по сравнению с более молодой популяцией.

- Впервые в целевой отечественной популяции оценено влияние ковариат пациентов пожилого и старческого возраста на ФК – параметры меропенема.
- Впервые оценена динамика ФК – параметров по мере улучшения клинического состояния по данным, полученным в ходе повторных процедур ТЛМ у пациентов пожилого и старческого возраста.

Научно-практическая значимость:

Диссертационное исследование продемонстрировало целесообразность применения ТЛМ с целью оптимизации антибактериальной терапии меропенемом, пациентам с установленной вариабельностью фармакокинетики, что особенно важно для пациентов с увеличенной почечной функцией. Полученная популяционная ФК – модель позволяет гибко оптимизировать режимы дозирования с целью максимизации эффекта меропенема, пациентам с выраженными нарушениями фармакокинетики, включая «новых» пациентов. Рассмотрены перспективные режимы дозирования под контролем ТЛМ меропенема 8 – 12 г в сутки, которые могут быть показаны пациентам с увеличенной почечной функцией и /или инфицированных резистентными возбудителями. В условиях отсутствия данных ТЛМ, при проведении эмпирической терапии меропенемом, продленные инфузии (3 ч) повышают вероятность достижения желаемой ФД – цели.

Оцененная популяционная ФК – модель, рекомендуемые эпизоды взятия крови для проведения ТЛМ, внедрены в рутинную клиническую практику ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ» г. Москвы.

Степень обоснованности и достоверности основных положений и выводов диссертации:

Основные научные положения, выводы, практические рекомендации диссертационного исследования полностью соответствуют представленным в диссертационной работе результатам. Выводы диссертационной работы полностью соответствуют поставленным задачам.

Представленные результаты получены в ходе грамотно спланированного исследования. Измерение концентраций меропенема проводилось на сертифицированном и поверенном аналитическом оборудовании, используемая методика количественного определения была надлежащим образом валидирована.

Оборудование, используемое для проведения микробиологических исследований, также соответствовало сертификационным требованиям.

В ходе статистической обработки экспериментальных данных задействованы корректные и современные статистические методы, в связи с чем достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Общая характеристика работы:

Диссертация Ченкурова М.С. оформлена в классическом стиле, изложена на 187 страницах машинописного текста. Оформление текста соответствует требованиям, предъявляемым нормативной документацией (ГОСТ Р 7.0.11-2011.).

Текст диссертации состоит из следующих разделов: введения, описания материалов и методов, собственных результатов, выводов, практических рекомендаций. Список используемой литературы включает 322 ссылки (52 отечественных /270 зарубежных источников). Иллюстративный материал включает 11 рисунков, 17 таблиц.

Во введении четко обозначена актуальность исследования, вынесены корректно поставленные цели, задачи, положения, выносимые на защиту.

Глава «Обзор литературы» имеет эпитетический характер и полностью отражает современное состояние изучаемой проблемы. Представленная информация из проанализированных литературных источников

демонстрирует фармакоэпидемиологические аспекты наиболее значимого инфекционного заболевания «внебольничной пневмонии», отражены фармакокинетические параметры и их вариабельность, характерные для изучаемой группы пациентов, обозначены преимущества использования ТЛМ. К сожалению, никоим образом не представлены статьи отечественных авторов, в частности школы А.А. Фирсова.

В главе «Материалы и методы» детально представлены дизайн исследования, используемое оборудование, а также методология анализа полученных данных.

В главе «Результаты и обсуждение» приведены результаты валидационных испытаний воспроизведенной методики количественного определения меропенема методом ВЭЖХ-УФ. Стоит отметить, что в данном случае применение этой методики абсолютно оправданно, ввиду простоты и дешевизны. Представлены результаты исследования возбудителей внебольничной пневмонии, в ходе которого, были отмечены резистентные возбудители к меропенему.

Мониторинг проведен по двухточечной схеме (минимакс, peak-trough). Подробно представлены результаты ФК/ФД моделирования по данным ТЛМ, оценено качество прогностической способности ФК – модели в ходе внутренней валидации, отражено влияние ковариат на ФК – параметры меропенема с оценкой их статистической значимости. Приведен расчет ФД – показателей для назначенных режимов дозирования, пациентам, включенным в исследование, с целью оценки эффективности в зависимости от возможных изменений индивидуальных ФК - параметров пациента. Также, на основе ФК/ФД моделирования продемонстрированы перспективные схемы дозирования меропенема.

Содержание автореферата полностью соответствует содержанию диссертационного исследования и отражает всю необходимую информацию.

Публикации результатов исследования:

Основные научные результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, представлены в виде 6 печатных работ. 5 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, из них 3 в изданиях, входящих в базу Scopus. 1 статья опубликована в сборнике Международной конференции.

Критические замечания и вопросы по диссертации:

Принципиальных замечаний диссертационная работа не вызывает. Встречается незначительное количество опечаток и неудачных выражений в тексте. В целом текст изложен грамотным научным языком. При прочтении диссертационной работы, возникли следующие вопросы дискуссионного характера.

1. Отсутствует внутренний стандарт. Осаждение белков, не приводит к полной очистке надосадка. Фильтровали ли пробы перед ВЭЖХ?
2. Среак; C_{min} . Почему не нормировали их значения относительно дозы?
3. Какое минимальное количество проб при проведении ТЛМ может быть информативно использовано при расчете популяционной ФК – модели?
4. Учет каких ковариат априори наиболее важен для выбора режима дозирования, особенно для пациентов с нарушениями почечной функции?

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, в которой представлено решение важной клинической задачи - индивидуализации режимов дозирования с использованием ТЛМ у пациентов с выраженной вариабельностью фармакокинетики и находящихся в тяжелом состоянии, что

имеет важное значение для развития фармакологии и клинической фармакологии.

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.

Заведующий лабораторией фармакокинетики
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»
доктор медицинских наук

Мирошниченко Игорь Иванович

07.11.2022

Подпись Игоря Ивановича Мирошниченко,
доктора медицинских наук, заверяю

Заместитель директора ФГБНУ НЦПЗ по научной работе
кандидат медицинских наук,



Копейко Григорий Иванович