

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.183.01 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ФАРМАКОЛОГИИ ИМЕНИ В.В. ЗАКУСОВА» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 24 ноября 2022 г. № 16

О присуждении Ченкурову Михаилу Станиславовичу, гражданину РФ,
ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Особенности фармакокинетики и фармакодинамики β -
лактамного антибиотика меропенема у пациентов пожилого и старческого
возраста» по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология
принята к защите 15 сентября 2022 г. (протокол № 13) диссертационным
советом 24.1.183.01, созданным на базе Федерального государственного
бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт
фармакологии имени В.В. Закусова», 125315 Москва, ул. Балтийская, 8,
приказ Минобрнауки РФ № 105/нк от 11 апреля 2012 года.

Соискатель Ченкуров Михаил Станиславович, дата рождения
06.12.1994.

В 2018 г. окончил Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования "Российский университет
дружбы народов" по специальности «Фармация».

В 2021 г. окончил очную аспирантуру Федеральное государственное
автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский
университет дружбы народов" по направлению подготовки
«Фундаментальная медицина», направленность подготовки «Фармакология,
клиническая фармакология».

Работает на кафедре общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО
"Российский университет дружбы народов" в должности ассистента (с
13.12.2021 г. по настоящее время).

Диссертация выполнена в ФГАОУ ВО "Российский университет
дружбы народов" на кафедре общей и клинической фармакологии
Медицинского института.

Научный руководитель:

Бондарева Ирина Борисовна – доктор биологических наук, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», кафедра общей и клинической фармакологии Медицинского института, профессор кафедры.

Официальные оппоненты:

Мирошниченко Игорь Иванович – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья», лаборатория фармакокинетики, заведующий лабораторией;

Абаимов Денис Александрович – кандидат биологических наук, ФГБНУ «Научный центр неврологии», группа фармакокинетики отдела лабораторной диагностики, старший научный сотрудник

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России в своем положительном заключении, подписанном Козловым Сергеем Николаевичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой клинической фармакологии, указал, что диссертация Ченкурова Михаила Станиславовича является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной научной задачи, имеющей значение для фармакологии, клинической фармакологии – обоснования 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 Российской Федерации № 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.

Соискатель имеет 6 работ, включая 5 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, из них 3 статьи в индексируемых базе данных, Scopus, и 1 статья в сборнике конференции.

Статьи в журналах содержат основные результаты и положения диссертационного исследования. Проанализированы этиология и основные возбудители инфекционных заболеваний бактериального генеза у лиц пожилого и старческого возраста, наиболее распространенные сопутствующие заболевания у данной группы пациентов. Рассмотрены вопросы рациональной антибактериальной терапии и способы снижения резистентности возбудителей инфекций к антибактериальным препаратам у данной группы пациентов. Описана методология и целесообразность применения терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ). В журнале «Антибиотики и химиотерапия» опубликованы 2 статьи общим объемом 13 страниц, в журнале «Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия» - 1 статья объемом 7 стр., по 1 статье в журналах «Трудный пациент» - 5 стр. и «Хирург» - 15 стр.

Наиболее значимые работы:

1. Фармакокинетический анализ данных терапевтического лекарственного мониторинга меропенема в крови у взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии / И.Б. Бондарева, С.К. Зырянов, **М.С. Ченкуров** // Антибиотики и химиотерапия. – 2021. – Т. 66. - № 11 – 12. – С. 31 – 38. (Scopus)

2. Исследование структуры сопутствующих заболеваний и этиологии внебольничной пневмонии у пациентов пожилого и старческого возраста / С.К. Зырянов, **М.С. Ченкуров**, М.А. Ивжиц, Ю.А. Батечко, Е.Б. Иванова, М.А. Якунина // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2020. – Т. 22. - № 3. – С. 242 – 248. (Scopus)

3. Опыт применения терапевтического лекарственного мониторинга у пациента с хирургическим сепсисом / С.К. Зырянов, И.Б. Бондарева, **М.С.**

Ченкуров, М.А. Ивжиц // Трудный пациент. – 2020. – Т. 18. - № 11 – 12. – С.35 – 39. (ВАК)

4. Определение эффективности антибактериальной терапии путём проведения терапевтического лекарственного мониторинга / А.М. Казанова, **М.С. Ченкуров**, А.А. Копайло, М.А. Ивжиц, С.К. Зырянов // Антибиотики и химиотерапия. – 2020. – Т.65. - № 3 – 4. – С. 29 – 33. (Scopus)

5. Абдоминальная инфекция. Анализ, сравнение и подходы к антибактериальной терапии: Российский и международный опыт и рекомендации / Г.В. Родоман, С.К. Зырянов, О.М. Ромашов, М.А. Ивжиц, Г.А. Пуцман, П.В. Иониди, О.А. Косенко, **М.С. Ченкуров** // Хирург. – 2019. – № 1 – 2. - С. 45 -59. (ВАК)

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

– на диссертацию: заключение организации, в которой выполнялась работа – ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов": заключение положительное, содержит рекомендацию к защите; отзыв ведущей организации – ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России: отзыв положительный, критических замечаний не содержит, содержит два вопроса дискуссионного характера (ответы приведены стенограмме).

– на автореферат: из ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России от д.м.н., доцента, зав. кафедрой клинической фармакологии Н.В. Тепловой; из АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики» от к.б.н., генерального директора И.Н. Дьякова; из Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России от д.м.н., профессора кафедры внутренних болезней А.Н. Федосеева.

В отзывах отмечается актуальность и новизна исследования, высокий методический уровень работы, практическая значимость; все отзывы положительные, критических замечаний нет. Отзывы содержат заключение о

соответствии работы критериям кандидатской диссертации; указывается, что автор диссертации достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается профилем выполненной диссертационной работы:

Мирошниченко И.И. специалист в области фармакокинетики и высокоэффективной жидкостной хроматографии. Его работы посвящены изучению фармакокинетики лекарственных веществ, оценки фармакокинетических межлекарственных взаимодействий и проведению терапевтического лекарственного мониторинга.

Абаимов Д.А. специалист в области разработки методик и оценки концентраций лекарственных препаратов с целью терапевтического лекарственного мониторинга и оптимизации фармакотерапии.

Работа Ченкурова М.С. посвящена фармакокинетики β -лактамного антибиотика меропенема и оценке его назначения пациентам пожилого и старческого возраста, находящихся в критическом состоянии. В работе изучены индивидуальные и популяционные фармакокинетические параметры меропенема, оцененные по данным ТЛМ в популяции пациентов пожилого и старческого возраста, получающих антибактериальную терапию в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), и разработаны подходы к оптимизации дозирования на основе популяционного фармакокинетического/фармакодинамического (ФК/ФД) моделирования.

Ведущая организация – ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. Профилю работы Ченкурова М.С. соответствуют научные исследования кафедры клинической фармакологии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная идея о возможности создания и внедрения новых подходов к выбору персонализированных режимов дозирования меропенема

в клинической практике в популяции пациентов пожилого и старческого возраста на основе популяционного ФК/ФД моделирования;

обоснована необходимость индивидуализации дозирования меропенема у пациентов в ОРИТ, особенно у пациентов с повышенной почечной функцией и/или увеличенным объемом распределения меропенема, на основе данных терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ).

получены результаты ФК/ФД моделирования по данным ТЛМ меропенема в российской популяции пациентов пожилого и старческого возраста в ОРИТ, проведен популяционный ФК/ФД анализ меропенема и прямое сравнение статистических характеристик ФК параметров меропенема у российских пациентов разных возрастных групп.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

определены бóльшие значения объема распределения и меньшие значения показателей элиминации, а также более выраженная межиндивидуальная ФК вариабельность меропенема у пациентов пожилого и старческого возраста по сравнению с более молодой подгруппой пациентов;

установлены ограниченные возможности индивидуализации терапии меропенемом у пациентов в ОРИТ на основе ковариат - пол, возраст, масса тела, почечная функция;

обоснована необходимость индивидуализации дозирования меропенема у пациентов в ОРИТ, особенно у пациентов с повышенной почечной функцией и/или увеличенным объемом распределения меропенема, на основе данных ТЛМ

показано, что на основе проведенного популяционного ФК/ФД моделирования, что ограниченные данные ТЛМ меропенема (1-2 пробы) могут успешно использоваться для оценки индивидуальных значений ФК параметров пациента,

определены оптимальные наиболее информативные временные интервалы взятия проб крови для пациентов с различными значениями клиренса креатинина

Применительно к проблематике диссертации эффективно с получением обладающих новизной результатов использованы:

современные методологические подходы к проведению ФК/ФД исследований: метод ВЭЖХ-УФ количественного измерения меропенема в

плазме крови пациентов. Оценка фармакокинетики и фармакодинамики меропенема у пациентов в ОРИТ проведена с помощью программы NPAG из программного обеспечения USC*PACK (Pmetrics), широко применяющейся в мире для популяционного ФК/ФД моделирования, а также индивидуализации дозирования пациентам для расчета режима дозирования, позволяющего достичь заданной терапевтической цели. Популяционный ФК/ФД анализ данных ТЛМ проводился на основе Байесовского подхода и на основе известной международной методологии. Статистический анализ полученных результатов моделирования выполнен в соответствии с основными принципами статистического анализа в медицинских и биологических исследованиях. Проведение диссертационного исследования было одобрено этическим комитетом ФГАОУ ВО «РUDН» 20 июня 2019 г.

Определены патогены с разной степенью чувствительности к меропенему, в том числе, с уровнем МПК выше 8 мг/л, среди выделенных у пациентов пожилого и старческого возраста в ОРИТ с установленным диагнозом внебольничная пневмония;

определена актуальность индивидуализации дозирования меропенема у таких пациентов на основе измерений концентрации препарата в ходе ТЛМ для преодоления резистентности, повышения эффективности терапии и снижения риска нежелательных явлений;

показано, что результаты ФК/ФД моделирования для различных эмпирических и целенаправленных режимов дозирования позволяют предсказать достижение ФД цели с учетом чувствительности патогена к антибиотiku (уровня МПК, вероятного или документированного), а при наличии результатов ТЛМ пациента – с учетом индивидуальных значений ФК параметров подобрать оптимальный режим дозирования;

установлено, что крайне ограниченные данные ТЛМ меропенема (1-2 измерения концентрации в интервале дозирования) у пожилых пациентов и пациентов старческого возраста в ОРИТ, могут успешно использоваться для оценки индивидуальных значений ФК параметров пациента и выбора на их

основе оптимального режима дозирования с учетом заданной ФД цели и уровня МПК возбудителя;

рассчитана по данным ТЛМ популяционная ФК модель для этой группы пациентов, которая теперь может применяться в качестве априорного Байесовского распределения ФК параметров для оценки индивидуальных значений ФК параметров «новым» пациентам по их данным ТЛМ, не включенным в расчет этой популяционной модели;

выявлено, что на основе данных ТЛМ пациента с помощью Байесовского подхода, рассчитанной популяционной модели и ФК/ФД моделирования, могут быть идентифицированы индивидуальные значения ФК параметров, что в свою очередь позволяет на их основе рассчитывать ФД показатель ($\%T > \text{МПК}$) и оптимизировать режим дозирования меропенема в зависимости от уровня МПК возбудителя (вероятного или документированного).

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что на основе результатов ФК/ФД моделирования обоснован выбор эмпирических режимов дозирования меропенема в зависимости от почечной функции пациента, которые повышают вероятность достижения ФД цели даже в отсутствии индивидуальных данных ТЛМ и измерений МПК.

Представленный ФК/ФД анализ помогает понять соотношение доза – концентрация – эффект и особенности фармакокинетики меропенема в подгруппе пациентов пожилого и старческого возраста.

Алгоритм расчета индивидуальных значений ФК параметров меропенема на основе линейной однокамерной модели по данным ТЛМ у пациентов в ОРИТ, включая пожилых пациентов, а также оцененные характеристики популяционной ФК модели, используются для индивидуализации режимов дозирования меропенема (корректировка дозы, длительность инфузии, выбор интервала дозирования) в клинической практике ОРИТ ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ» (г. Москва, справка о внедрении от 29.09.2021).

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ: высокая степень достоверности представленных результатов подтверждена достаточным объемом экспериментального материала (измерений концентраций меропенема для оценки популяционной ФК модели). Аппаратура, использованная в работе для измерений концентрации меропенема, а также лабораторное оборудование для проведения микробиологических исследований было поверено и сертифицировано, аналитическая методика валидирована.

теория построена на известных, проверяемых данных, согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации;

идея базируется на анализе и обобщении передового отечественного и зарубежного опыта, а также на экспериментальных данных;

использованы современные методики сбора и статистической обработки исходной и полученной информации; сопоставление авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике. Положения и выводы обоснованы полученными результатами.

Личный вклад соискателя состоит в выполнении основного объема экспериментальных исследований, включая воспроизведение методики измерения концентрации меропенема в крови методом ВЭЖХ-УФ и проведение измерений концентрации для ФК анализа. Постановка задачи, анализ и интерпретация собранных данных выполнены при активном участии автора. Автор принимал участие в подготовке основных публикаций по выполненной работе и в апробации полученных результатов исследования в виде научных докладов.

В ходе защиты критических замечаний высказано не было. Соискателю были заданы вопросы дискуссионного характера, на которые были даны исчерпывающие ответы, полностью удовлетворившие членов совета (приведены в стенограмме).

На заседании 24 ноября 2022 года диссертационный совет принял решение – за решение научной задачи, имеющей значение для развития фармакологии, клинической фармакологии – обоснования оптимизации режимов дозирования β -лактамного антибиотика меропенема с помощью

ТЛМ пациентам, находящимся в тяжелом состоянии с выраженными изменениями фармакокинетики – присудить Ченкурову Михаилу Станиславовичу ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 18 докторов наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (д.м.н. - 9, д.б.н. – 9), участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 18, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Заместитель председателя
диссертационного
совета 24.1.183.01
член-корр. РАН

Ю. Вахитова

Юлия Венеровна Вахитова

Ученый секретарь
диссертационного
совета 24.1.183.01
профессор

Елена Артуровна Вальдман

24 ноября 2022 г

