

О Т З Ы В

официального оппонента, доктора медицинских наук (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология), профессора, заведующего лабораторией фармакокинетики ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» Жердева Владимира Павловича на диссертационную работу Платовой Ангелины Игоревны «Изучение популяционной фармакокинетики оригинальных и воспроизведенных лекарственных средств на примере некоторых противоопухолевых и антипсихотических препаратов», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы

В настоящее время накоплено значительное количество фармакокинетических (ФК) данных, полученных на разных этапах клинической разработки лекарственных средств. В то же время следует признать, что основным источником являются исследования 1 и 2 фазы. При этом изучение ФК у пациентов, как правило, ограничивается нарушением почечной или печеночной функции. В то же время остается неохваченным огромный массив постмаркетинговых данных из исследований биоэквивалентности (БЭ) воспроизведенных лекарственных средств (ЛС). Автором предложен подход их анализа и изучения распределения фармакокинетических параметров, связанный с популяционной фармакокинетикой. Полученные для среднерусской популяции оценки ФК-параметров могут быть использованы для моделирования индивидуальных ФК-профилей. Для проверки этого утверждения использованы данные терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) рисперидона и его активного метаболита 9-ОН-рисперидона, известного также под названием палиперидон.

Следует отметить небольшое количество отечественных публикаций, рассматривающих вопросы популяционной фармакокинетики. Хочется надеяться, что автор в какой-то мере восполнит этот пробел. Все вышесказанное обуславливает полезность и актуальность рецензируемой диссертационной работы А. И. Платовой.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В работе проводится комплексный анализ основных баз данных с поиском исследований и научных публикаций по теме исследования с последующим

систематическим обзором. На 1-м этапе исследования были разработаны и оптимизированы аналитические методы количественного определения изучаемых ЛС, а также выполнены исследования биоэквивалентности с некамерным фармакокинетическим анализом. На 2-м этапе эти данные были подвергнуты сравнению с данными других исследований биоэквивалентности, а также было выполнено популяционное ФК-моделирование с расчетом индивидуальных параметров кинетики и повторным тестом биоэквивалентности. Далее модель кинетики активной антипсихотической фракции (АМ) рисперидона (RIS) была применена для моделирования индивидуальных профилей по данным из 2-х исследований ТЛМ.

Формирование выборки на всех этапах исследования проводилось в соответствии с критериями включения/невключения. Цель и задачи исследования раскрывают его тему. Используемые в исследовании методы статистического и фармакокинетического анализа, а также методы моделирования научно обоснованы, надежны и содержательны. Выводы и положения, выносимые на защиту, соответствуют цели и задачам исследования, а также подтверждаются достаточным количеством клинических наблюдений.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и результатов

Достоверность результатов исследования обусловлена объемным материалом проработанной литературы (288 источников) и достаточным количеством участников исследования (68 в 3-х исследованиях биоэквивалентности) и 70 пациентов, получавших рисперидон в ходе 2-х исследований ТЛМ.

Дизайн диссертационного исследования убедителен, логичен и соответствует поставленным задачам.

В проведенной диссертационной работе впервые:

1. Разработаны и валидированы ВЭЖХ-МС/МС-методики количественного определения анастрозола, летрозола, рисперидона и его активного метаболита 9-ОН-рисперидона в плазме крови людей, отличающиеся более экспрессной пробоподготовкой на основе твердофазной экстракции и отсутствием изотопно-меченых внутренних стандартов. Методика определения рисперидона и его активного

метаболита включала помимо этих анализов еще 4 антипсихотика и 2 активных метаболита, в соответствии с применяемыми в клинике протоколами лечения.

2. Впервые в России проведено сравнение параметров кинетики анастрозола, летрозола, рисперидона и 9-ОН-рисперидона, полученных некамерным подходом для среднерусской популяции, с опубликованными данными других стран.

3. Впервые в отечественной практике, наряду со стандартным некомпартментным фармакокинетическим анализом данных исследований биоэквивалентности выполнен популяционный фармакокинетический анализ в терминах камерной кинетики.

4. Впервые в отечественной практике выполнено сравнение результатов теста биоэквивалентности для ФК-параметров, полученных путем некамерного анализа, а также модельного подхода в рамках популяционного моделирования кинетики.

5. Впервые в отечественной практике выполнена формализация камерной моделью кинетики АМ рисперидона с дальнейшим ее применением к данным рутинного ТЛМ.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Обнаруженные отличия параметров ФК в российских исследованиях БЭ от данных других стран подчеркивают важность построения популяционных моделей по данным, полученным в отечественных исследованиях. Применение популяционного фармакокинетического анализа (ПФА) к данным этих исследований позволяет установить параметры кинетики в среднерусской популяции.

Камерный принцип анализа при этом способствует более качественному пониманию фармакокинетики изучаемых ЛС.

Оптимизированные методики количественного определения анастрозола, летрозола, рисперидона и антипсихотиков в плазме крови были успешно применены в исследованиях биоэквивалентности и ТЛМ.

Соответствие результатов тестирования БЭ с применением некамерного и модельного подходов позволяет рассматривать второй как решение при неполном ФК-профиле.

Обнаруженная у ингибиторов ароматазы зависимость объема распределения в центральной камере от индекса массы тела (ИМТ) может объяснить сниженную эффективность терапии гормонположительного рака молочной железы у пациенток с

повышенным ИМТ и помочь в коррекции терапии. Также, это означает необходимость проведения ТЛМ для этой категории пациенток с учетом указанной зависимости, а также проверки следующих связей: обратная корреляция возраста и клиренса у анастрозола; обратная корреляция константы абсорбции с уровнем аланинаминотрансферазы крови и прямая корреляция межкамерного клиренса с общим белком крови у летрозолола.

Модель кинетики АМ рисперидона позволяет не учитывать скорость метаболизма, что допускает получение ее индивидуального профиля в лекарственном мониторинге без генотипирования по CYP2D6. При этом для индивидуализации антипсихотической терапии и ТЛМ важно обязательно учитывать сопутствующую терапию и дополнительно проверить связь кинетики АМ RIS с полом.

Практическая ценность разработанных популяционных ФК-моделей заключается в индивидуализации подбора и коррекции режима дозирования рисперидона, а также ингибиторов ароматазы у пациенток с повышенным ИМТ.

Подводя итоги, можно заключить, что полученные результаты имеют высокую научно-практическую ценность.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Платовой А. И. соответствует паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология: пункт 6 – Изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция полученных данных с биологических моделей на человека; пункт 11 — Исследование биоэквивалентности лекарственных средств у здоровых добровольцев и пациентов; пункт 12 – Разработка методологии и проведение терапевтического лекарственного мониторинга препаратов с учетом клинической эффективности и возможности проявления нежелательных реакций лекарственных средств; пункт 15 – Разработка методов математического моделирования, в том числе, выбора дозирования лекарственных средств при их первичном и курсовом назначении; пункт 20 – Разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики

заболеваний у различных групп пациентов, с учетом их индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности).

Полнота освещения результатов диссертации в печати

Результаты исследования достаточно отражены в печати, а также обсуждены в ходе научных дискуссий на конференциях. По результатам исследования опубликовано 13 печатных работ, 5 из них опубликованы в изданиях из Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки России (из них 4 статьи в журналах, включенных в международные базы данных Scopus, Web of Science); в иных изданиях – 8 работ. Также по теме диссертации опубликовано 2 обзора.

Структура и содержание диссертации

Диссертация изложена на 210 страницах, включает введение, главы «Обзор литературы», «Материалы и методы» и «Результаты и обсуждение», заключение, выводы, список сокращений и условных обозначений, список литературы, список иллюстративного материала и 5 приложений. Работа содержит 288 источников отечественных и зарубежных авторов, 50 рисунков и 49 таблиц.

Раздел «Введение» включает обоснование актуальности темы исследования, формулирует цель и задачи, обосновывает теоретическую и практическую значимость, научную новизну, степень достоверности полученных материалов, а также основные положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» автор приводит современные данные по фармакокинетике изучаемых препаратов, методы их количественного определения. Особое внимание уделяется алгоритму ПФК-моделирования, а также сравнению камерного и некамерного ФК-анализа. Приводятся математические подходы и программы, применяемые в ФК-анализе. Описывается проблематика типового тестирования БЭ, а также роль ТЛМ в индивидуализации терапии.

Глава «Материалы и методы» включает три части:

1) клиническая часть (дизайн исследования, схемы фармакокинетических заборов, исследуемые популяции, сбор индивидуальных характеристик);

2) аналитическая часть (методы пробоподготовки, условия масс-спектрометрического и хроматографического анализа);

3) Фармакокинетический-анализ (некомпаративный анализ, популяционное моделирование, тестирование биоэквивалентности).

Глава «Результаты и обсуждение» состоит из пяти частей:

1) Разработка и оптимизация методов количественного определения изучаемых веществ;

2) Стандартный некамерный (некамерный) фармакокинетический анализ;

3) Популяционное моделирование кинетики изучаемых ЛС по данным из исследований биоэквивалентности;

4) Сравнение результатов тестирования биоэквивалентности с использованием ФК-параметров AUC_t и C_{max}, полученных некамерным методом и популяционным подходом в камерных терминах;

5) Результаты популяционного моделирования AM RIS по данным 2-х исследований лекарственного мониторинга с оценкой индивидуальных параметров.

Диссертация представляет собой завершенную научно-квалификационную работу. Положения, выносимые на защиту, выводы и полученные результаты, соответствуют цели и задачам исследования.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат соответствует требованиям ВАК РФ, содержит применяемые в работе материалы и методы. Приведены основные результаты исследования, сформулированы выводы и положения на защиту, представлен перечень работ автора по теме диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Несомненным достоинством работы является всесторонность, сложность и современность методов анализа данных, предусмотрительность и основательность в интерпретации результатов.

В целом работа заслуживает положительной оценки. Основная концепция работы, положения, выносимые на защиту и сделанные выводы не вызывают возражений. Принципиальных замечаний по диссертационному исследованию, а также содержанию диссертационной работы нет.

Также, в порядке дискуссии хотелось бы уточнить следующие вопросы:

1. Для ингибиторов ароматазы зависимость ФК-параметров от потенциальных изучаемых предикторов тестировалась на популяции здоровых добровольцев. Между тем в здоровой популяции разброс таких величин, как индекс массы тела или параметры биохимического анализа крови, более узкий, чем у пациентов. Насколько будет правомерно экстраполировать полученные закономерности на популяцию пациентов? Какие могут быть сложности при применении ФК-модели, разработанной по данным здоровых добровольцев, к данным, полученным у пациентов?
2. В терапевтическом лекарственном мониторинге проводили однократное измерение на уровне минимальной концентрации. Формально этого достаточно для идентификации индивидуальных параметров на основе байесовского подхода, но при этом ошибка прогноза по сравнению с D-оптимальной стратегией будет больше. Планируется ли дальнейшая работа в отношении расчета наиболее информативных моментов времени взятия проб крови для ингибиторов ароматазы и рисперидона на основе разработанных фармакокинетических моделей?

Заключение

Диссертационная работа Платовой Ангелины Игоревны «Изучение популяционной фармакокинетики оригинальных и воспроизведенных лекарственных средств на примере некоторых противоопухолевых и антипсихотических препаратов», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, направлена на решение научной задачи, а именно, применение популяционного фармакокинетического анализа к данным исследований биоэквивалентности и терапевтического лекарственного мониторинга для оптимизации терапии на примере препаратов анастрозол, летрозол и рисперидон, что имеет существенное значение для персонализации терапии и клинической медицины и соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном

автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Платова Ангелина Игоревна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук

(3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология),

профессор, заслуженный деятель науки РФ,

заведующий лабораторией фармакокинетики

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт

фармакологии имени В. В. Закусова»

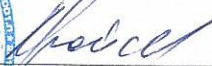


В. П. Жердев

« 06 » 04 2023 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора В. П. Жердева удостоверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», к.б.н.



В. А. Крайнева

Адрес организации: Российская Федерация, 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8; тел.: 8(495)6012302, e-mail: zakusovpharm@mail.ru.

Сайт: <https://www.academpharm.ru>.