

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе и инновациям
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

д.м.н. К. Б. Мирзаев

«04» апреля 2023 г.

О Т З Ы В

ведущей организации – Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Платовой Ангелины Игоревны на тему: «Изучение популяционной фармакокинетики оригинальных и воспроизведенных лекарственных средств на примере некоторых противоопухолевых и антипсихотических препаратов» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы выполненной работы

Актуальность темы исследования обусловлена неудовлетворительной эффективностью и безопасностью эмпирического подбора схем дозирования, обусловленной высокой межиндивидуальной вариабельностью их фармакокинетических параметров. Изучение структуры этой вариабельности и вносящих в нее вклад различных клинико-физиологических показателей (ковариат) входит в задачи популяционной фармакокинетики. Эта область является одним из наиболее перспективных инструментов персонализации фармакотерапии за рубежом, а в России, как ни странно, не получила должного распространения, что лишь подчеркивает актуальность и своевременность диссертационной работы А. И. Платовой. Эта работа посвящена изучению популяционной фармакокинетики ингибиторов ароматазы, анастрозола и летрозолола, а также атипичного антипсихотика

рисперидона. Недостаточный терапевтический ответ во время начальной терапии антипсихотиками имеет место у 20–30% пациентов, эти препараты требуют титрования доз и проведения терапевтического лекарственного мониторинга. С другой стороны, данные масштабных исследований заявляют о снижении эффективности ингибиторов ароматазы при лечении гормонположительного рака молочной железы у пациенток с повышенным индексом массы тела. Поэтому, можно утверждать, что актуальность этих лекарственных средств для изучения популяционной фармакокинетики является обоснованной.

Стоит подчеркнуть, что такие параметры фармакокинетики как K_a (константа абсорбции), C_{max} (максимальная концентрация) и AUC (площадь под фармакокинетической кривой) могут существенно зависеть от того, какой именно из мультиисточниковых препаратов применяется пациентом. Широко известно, что биоэквивалентность еще не гарантирует терапевтическую эквивалентность, при этом большое количество генериков на рынке и существование дрейфа границ биоэквивалентности, акцентируют внимание на важности альтернативных методов тестирования биоэквивалентности, которые могли бы применяться в условиях терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ).

Результаты работы А. И. Платовой показывают, что данные полного профиля «концентрация-время», полученные в отечественных исследованиях биоэквивалентности, предоставляют незаменимый материал для разработки фармакокинетических моделей. Эти модели содержат базовую информацию о кинетике препарата, необходимую для применения в условиях разреженных данных и получения индивидуальных оценок фармакокинетических параметров в ТЛМ. Эти характеристики в свою очередь дают возможность изучения влияния на них потенциальных предикторов. С другой стороны индивидуальные оценки таких параметров

как C_{max} и AUC позволяют тестировать биоэквивалентности на разреженных данных.

При моделировании фармакокинетики были обнаружены важные с практической точки зрения закономерности, например зависимость объема распределения в центральной камере от индекса массы тела для ингибиторов ароматазы, выделяющие эту категорию пациентов в особую субпопуляцию. Также в работе предложено использовать активную антипсихотическую фракцию рисперидона как основной предиктор эффективности терапии этим препаратом. Зависимость этой величины от пола и комедикации требует учета в ТЛМ, а ее инертность в отношении полиморфизма CYP2D6 означает отсутствие строгой необходимости генотипирования по этому цитохрому, что упрощает индивидуализацию лечения этим препаратом в рутинной медицинской практике.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа А. И. Платовой «Изучение популяционной фармакокинетики оригинальных и воспроизведенных лекарственных средств на примере некоторых противоопухолевых и антипсихотических препаратов» выполнена в соответствии с планом основных работ лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

Новизна исследования и полученных результатов

Для количественного определения изучаемых лекарственных средств в диссертационной работе используется сочетание высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) и твердофазной экстракции. Методика, используемая для количественного определения рисперидона, позволяет определять

содержание 5-ти антипсихотиков (галоперидол, клозапин, арипипразол, рисперидон, зуклопентиксол) и 3-х активных метаболитов (9-гидроксирисперидон, норклозапин, дегидроарипипразол) в плазме крови человека. Разработанные методики не требуют изотопно-меченых внутренних стандартов, что особенно важно в условиях импортозамещения.

В работе А. И. Платовой фармакокинетические параметры, полученные некамерным методом для среднерусской популяции в рамках исследования биоэквивалентности, впервые сравниваются с аналогичными данными из других стран.

Впервые в отечественной практике выполнено популяционное фармакокинетическое моделирование в терминах камерной кинетики по данным исследований биоэквивалентности. При этом впервые кинетику ингибиторов ароматазы моделировали в среднерусской популяции у женщин в постменопаузе.

Впервые в отечественной практике выполнено сравнение результатов теста биоэквивалентности для параметров, полученных стандартным некамерным подходом и популяционным фармакокинетическим моделированием в терминах камерной кинетики.

Впервые в отечественной практике выполнена формализация камерной моделью кинетики активной антипсихотической фракции рисперидона с дальнейшим ее применением к данным рутинного ТЛМ.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Основные результаты диссертационной работы показывают важность применения популяционного фармакокинетического анализа к данным из отечественных исследований биоэквивалентности. Практическая значимость применения разработанных моделей к данным ТЛМ заключается в возможности персонализации терапии с помощью этого инструмента. Популяционное фармакокинетическое моделирование позволяет выявлять

потенциальные фармакокинетические предикторы, а также субпопуляции, требующие корректировки доз, и, кроме того, предсказывать уровень лекарства в крови пациента с учетом его индивидуальных характеристик.

Разработанные и оптимизированные методики количественного определения ингибиторов ароматазы и антипсихотиков были успешно использованы в исследованиях биоэквивалентности и ТЛМ.

В рамках диссертационной работы была установлена биоэквивалентность воспроизведенных препаратов, получивших возможность медицинского применения на территории России: Рисперидон, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 2 мг, 4 мг (ООО «Атолл», Россия), регистрационное удостоверение ЛП-002262 получено 01.10.2013 г.; Анастрозол, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 1 мг (ООО «Атолл», Россия), регистрационное удостоверение ЛП-002323 получено 09.12.2013 г.; Летрозол® Акри, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 2,5 мг (ОАО «Химико-фармацевтический комбинат «Акрихин», Россия), регистрационное удостоверение ЛП-002594 получено 20.08.2014 г.

Важность использования для построения популяционных моделей данных из российских исследований подчеркивается обнаруженными отличиями фармакокинетики в среднерусской популяции от данных других стран.

Соответствие результатов тестирования биоэквивалентности с применением некамерного и модельного подходов позволяет рассматривать второй метод как альтернативный, дающий возможность проводить тест в условиях ТЛМ.

Обнаруженная у ингибиторов ароматазы зависимость объема распределения V_1 от индекса массы тела может объяснить сниженную эффективность терапии ГПРМЖ у пациенток с повышенным ИМТ и помочь в коррекции терапии в этой популяции. Для проверки на внешних данных могут представлять интерес следующие гипотезы: 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 летрозола.

Модель кинетики активной антипсихотической фракции рисперидона, позволяющая не учитывать скорость метаболизма, характеризуется простотой, допускающей ее применение в обычном ТЛМ. Обнаруженное на наших данных влияние комедикации и пола на кинетику активной фракции рисперидона может иметь важное значение для индивидуализации антипсихотической терапии.

Опыт использования в диссертации методологии разработки популяционных ФК-моделей является полезным практическим руководством, актуальным для поддержания оптимального уровня системной экспозиции лекарства у отдельного пациента и, соответственно, персонализации терапии.

Личный вклад автора

Ведущая роль в проведении диссертационной работы принадлежит автору, которым были проанализированы отечественные и зарубежные источники по теме исследования и составлен литературный обзор, а также выполнен основной объем работ по написанию всех научных публикаций, связанных с диссертационным исследованием. Автором самостоятельно были определены цель и задачи исследования, а также разработаны методические подходы для их решения. Автором проводилось измерение концентрации изучаемых веществ, осуществлялся сбор клинических данных, фармакокинетический и статистический анализ, была выполнена интерпретация результатов и сформированы выводы. Таким образом, вклад автора является определяющим на всех этапах исследования.

Внедрение и рекомендации по использованию результатов исследования

Результаты исследования Платовой А. И. внедрены в практику в отделе эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» при проведении терапевтического лекарственного мониторинга.

Методология работы используются в методических рекомендациях «Терапевтический лекарственный мониторинг антипсихотических средств» 2020 г. (И. И. Мирошниченко, Н. В. Баймеева, А. И. Платова и др., 2020 г.- 23 с.).

В будущем результаты диссертационной работы могут быть масштабированы и внедрены в медицинских организациях, проводящих ТЛМ антипсихотиков и ингибиторов ароматазы.

Полнота изложения результатов диссертации в научной печати

По теме исследования опубликовано 15 печатных работ, в том числе:

– Научных статей отражающих основные результаты диссертации 13 статей, из них: в изданиях из Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки России – 5 статей (из них 4 статьи в журналах, включенных в международные базы данных Scopus, Web of Science); в иных изданиях – 3 статьи; в материалах конференций – 5 работ.

– 2 обзора.

Работа Платовой Ангелины Игоревны структурирована по традиционному типу и содержит введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение и выводы, а также список использованных сокращений и список литературы и 5 приложений. Диссертация написана на русском языке и состоит из 210 страниц, включая графическую визуализацию: 49 таблиц, а также 50 рисунков. Список

литературы содержит 288 наименований (61 отечественный и 227 зарубежных источников).

Диссертация имеет законченный характер. Научные положения, результаты, полученные автором, выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам исследования, научно аргументированы и имеют научно-практическую значимость.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертации адекватно отражает основное содержание диссертационного исследования, полностью соответствует разделам, положениям и выводам диссертационной работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

При работе с диссертацией замечаний непосредственно по исследованию не возникло, хотя обнаружено несколько опечаток.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Платовой Ангелины Игоревны на тему «Изучение популяционной фармакокинетики оригинальных и воспроизведенных лекарственных средств на примере некоторых противоопухолевых и антипсихотических препаратов», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение 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 клинической медицины. Диссертационная работа 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.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Платовой А.И. рассмотрен, обсужден и утвержден на заседании кафедры клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала (Протокол № 12 от «06» апреля 2023 г.).

доктор медицинских наук
(3.3.6. Фармакология,
клиническая фармакология),
профессор, академик РАН,
заведующий кафедрой
клинической фармакологии и
терапии имени академика Б. Е.
Вотчала



Сычев Дмитрий Алексеевич

«06» апреля 2023 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Сычева Дмитрия Алексеевича заверяю.

Ученый секретарь ФГБОУ ДПО
РМАНПО Минздрава России
доктор медицинских наук
профессор

науч.



Чеботарева Т. А.