

Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.20 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

аттестационное дело № 74.01-07/047-2023

решение диссертационного совета от 25 апреля 2023 года № 9

О присуждении Платовой Ангелине Игоревне, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Изучение популяционной фармакокинетики оригинальных и воспроизведенных лекарственных средств на примере некоторых противоопухолевых и антипсихотических препаратов», в виде рукописи по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) принята к защите 21 марта 2023 года, протокол № 7 диссертационным советом ДСУ 208.001.20 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0868/Р от 18.07.2022г.).

Платова Ангелина Игоревна 1979 года рождения в 2004 году окончила ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Москва по специальности «лечебное дело».

С 2020 года работает научным сотрудником в лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» по настоящее время.

Диссертация «Изучение популяционной фармакокинетики оригинальных и воспроизведенных лекарственных средств на примере некоторых противоопухолевых и антипсихотических препаратов», по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология Клинико-выполнена в лаборатории фармакокинетики, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

Научный руководитель:

– доктор медицинских наук, Мирошниченко Игорь Иванович, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», лаборатория фармакокинетики, заведующий лабораторией.

Официальные оппоненты:

- Жердев Владимир Павлович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В. В. Закусова» Министерства науки и высшего образования, лаборатория фармакокинетики, заведующий лабораторией;

- Щулькин Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармакологии с курсом фармации, профессор кафедры – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Москва в своем положительном отзыве, подписанном

академиком РАН, доктором медицинских наук, профессором Сычевым Дмитрием Алексеевичем – заведующим кафедрой клинической фармакологии, ректором указала, что диссертационная работа Платовой Ангилины 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.

По теме исследования опубликовано 15 печатных работ, общим объемом 3,7 печатных листа, 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; обзорных статей – 2

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Мирошниченко И. И., Юрченко Н. И., Платова А. И. / Количественное определение анастрозола методом тандемной хроматомасс-спектрометрии // **Химико-фармацевтический журнал**. 2013; 47 (4): 52-56. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2013-47-4-52-56>
2. Баймеева Н. В., Платова А. И., Каледа В. Г., Мирошниченко И. И. / Терапевтический лекарственный мониторинг рисперидона и его метаболита 9-оксирисперидона при терапии шизофрении // **Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова**. 2019; 119 (3): 12-16. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911903124>

На автореферат диссертации поступил отзыв от: доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минздрава России г. Москва – Зырянова Сергея Кенсарионовича; доктора медицинских наук, профессора, заместителя директора по научной работе, заведующего лабораторией молекулярной генетики и биохимии Научно-исследовательского института психического здоровья, ФГБУН «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск – Ивановой Светланы Александровны; доктора медицинских наук, заведующего лабораторией радиоизотопных методов исследований, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В.Закусова, г. Москва - Ковалева Георгия Ивановича; член-корр. РАН, доктора медицинских наук, директора, ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва – Хаитова Мусы Рахимовича; доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В.Сергеева, медико-биологического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный

исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва –Шимановского Николая Львовича.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Москва выбрана в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработано решение актуальной научной задачи по внедрению принципов персонализированной медицины в современную лечебную практику, а именно применение популяционного фармакокинетического анализа к данным исследований биоэквивалентности и терапевтического лекарственного мониторинга для оптимизации терапии на примере препаратов анастрозол, летрозол и рisperидон. Показана определяющая роль фармакокинетических подходов в исследованиях биоэквивалентности и терапевтического лекарственного мониторинга в индивидуализации дозирования на примере противоопухолевых средств ингибиторов ароматазы (анастрозола, летрозола) и антипсихотика рisperидона.

Разработаны и валидированы методики количественного определения анастрозола, летрозола и рisperидона, использованные в исследованиях биоэквивалентности и терапевтическом лекарственном мониторинге.

Получены параметры фармакокинетики сравниваемых в исследованиях биоэквивалентности препаратов анастрозола, летрозола и рisperидона и 9-

ОН-рисперидона. Установлено, что как минимум один из индивидуальных параметров биодоступности f' или f'' у большинства добровольцев находился за пределами интервала 80–125%.

Разработаны адекватные валидированные модели популяционной фармакокинетики рассматриваемых в диссертации лекарственных средств; выявлены предикторы эффективности противоопухолевой терапии ингибиторами ароматазы, связанные с избыточной массой тела и ожирением. Разработан алгоритм моделирования диапазона эффективных концентраций при многократном введении исследованных препаратов, исходя из данных однократного введения при изучении биоэквивалентности.

Установлено соответствие результатов стандартного тестирования биоэквивалентности для параметров фармакокинетики, рассчитанных традиционным нечастевым методом и путем моделирования в терминах частевой кинетики.

Установлена важность одновременного определения концентрации рисперидона и его активного метаболита при проведении ТЛМ, а также важность моделирования кинетики их суммарной антипсихотической фракции с учетом пола и комедикации.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Показана значимость данных, полученных в рутинных исследованиях биоэквивалентности, для индивидуализации дозирования изучаемых автором лекарственных средств.

Проведена комплексная оценка фармакокинетических параметров, полученных в исследованиях биоэквивалентности изучаемых препаратов, включая сравнение с данными из исследований других стран.

Получено соответствие результатов общепринятого теста биоэквивалентности, выполненного для параметров фармакокинетики, рассчитанных традиционным некомпартментным и камерным модельным подходами.

В дальнейших исследованиях популяционной фармакокинетики в

качестве потенциальных предикторов могут рассматриваться влияние возраста на клиренс

анастрозола, а также влияние уровня аланинаминотрансферазы и общего белка крови на абсорбцию и межкамерный клиренс, соответственно, для летрозола.

Разработанные модели кинетики ингибиторов ароматазы и активной антипсихотической фракции рисперидона содержат исходную информацию для последующих исследований популяционной фармакокинетики.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Оптимизированные и валидированные методики количественного определения изучаемых ЛС в плазме крови были использованы в исследованиях биоэквивалентности, методика одновременного определения 5-ти антипсихотиков и их 3-х метаболитов применена в терапевтическом лекарственном мониторинге.

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

Обнаруженная у ингибиторов ароматазы зависимость объема распределения V_1 от индекса массы тела (ИМТ) означает необходимость проведения ТЛМ для ингибиторов ароматазы у пациенток с гормонположительным раком и повышенным ИМТ.

Полученные результаты используются в лечебном процессе Отдела по изучению эндогенных психических расстройств ФГБНУ «Научный центр

психического здоровья», а именно при назначении рисперидона также измеряется уровень его активного метаболита 9-ОН-рисперидона с вычислением активной антипсихотической фракции, при этом в регистрационную карту пациента вносят сведения по концентрации с учетом пола и комедикации.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

Результаты получены при использовании современного сертифицированного инструментального и лабораторного оборудования. Указанные в диссертационной работе аналитические методы, в том числе высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС), твердофазная экстракция, применялись в соответствии с поставленными задачами. Все данные были подвергнуты статистической обработке и фармакокинетическому анализу с применением современных программ (Lixoft Monolix в. 4.2., Pharsight WinNonLin в. 5.2, MS Office Excel в. 2010–2016 и IBM SPSS Statistics в. 22).

Достоверность результатов диссертационной работы не вызывает сомнений, обусловлена достаточным объемом исследования (включено 50 женщин в постклимактерическом состоянии в исследованиях биоэквивалентности ингибиторов ароматазы, а также 18 добровольцев обоего пола в исследовании биоэквивалентности препаратов рисперидона, изучены 70 историй болезни пациентов, получавших рисперидон, при проведении терапевтического лекарственного мониторинга.

Теория построена на основании результатов всестороннего анализа литературных данных, представленных по изучаемой проблематике, и согласуется с имеющимися в настоящее время экспериментальными, теоретическими и практическими данными по теме исследования.

Идея базируется на обобщении передового опыта, анализе доступной научной информации о проведении популяционного фармакокинетического анализа и определяется необходимостью индивидуализации режима

дозирования и персонализации терапии ингибиторами ароматазы и антипсихотиками.

Проведено сопоставление авторских и литературных данных, полученных ранее по изучаемой проблематике.

Личный вклад соискателя состоит в том, что автор самостоятельно разработал дизайн и программу исследования, определил цель исследования и задачи для ее достижения, провел поиск и анализ литературных данных по теме диссертации. Диссертантом лично получены и проанализированы результаты количественного определения препаратов в исследованиях биоэквивалентности. Также автором проанализированы сведения по индивидуальным характеристикам из медицинских карт стационарного больного у 56 пациентов мужского пола, находившихся на лечении в ФГБНУ НЦПЗ, а также 14 пациентов обоего пола, находившихся на лечении Психиатрической больницы №14 (филиал Психиатрической клинической больницы №1 им. Н. А. Алексеева – ПКБ №1 ДЗМ) в период 2013-2016 гг. Все полученные данные обработаны статистически и проанализированы лично автором. Диссертантом сформулированы выводы и положения, выносимые на защиту. Анализ и интерпретация полученных данных представлены автором в докладах и научных публикациях.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью 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)», утвержденным приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В ходе защиты диссертации оппоненты задали уточняющие вопросы по результатам исследования.

Соискатель Платова Ангелина Игоревна дала развернутые ответы на задаваемые ей вопросы и, опираясь на полученные в исследовании данные, а также сложившуюся практику фармакокинетического моделирования, аргументировала свою точку зрения: в том числе по вопросам применения у пациентов популяционных фармакокинетических моделей, разработанных по данным, полученным у здоровых добровольцев.

На заседании 25 апреля 2023 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи по применению популяционного фармакокинетического анализа к данным исследований биоэквивалентности и терапевтического лекарственного мониторинга для оптимизации терапии на примере препаратов анастрозол, летрозол и ризперидон, присудить Платовой Ангелине Игоревне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, присутствовавших на заседании, из них 4 доктора наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 21 человека, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за присуждение ученой степени - 15, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель

диссертационного совета



Ших Евгения Валерьевна

Ученый секретарь

диссертационного совета

Дроздов Владимир Николаевич

«27» апреля 2023 года