



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБНУ НЦПЗ

Доктор медицинский наук, профессор

Т. П. Ключник

17 октября 2022 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья»

на основании решения заседания научно-практической конференции сотрудников ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

Диссертация Платовой Ангелины Игоревны «Изучение популяционной фармакокинетики оригинальных и воспроизведенных лекарственных средств на примере некоторых противоопухолевых и антипсихотических препаратов» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на базе лаборатории фармакокинетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья».

Платова Ангелина Игоревна, 1979 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский государственный медицинский университет в 2004 году по специальности «Лечебное дело» (диплом ВСБ 0002543, выдан 28 июня 2004 г, рег. № 01-208).

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов (№ 163) выдано в 2013 году в Российском бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования Российской Медицинской академии последипломного образования.

В период подготовки диссертации с 2013 по 2020 гг. соискатель Платова А.И. работала в должности младшего научного сотрудника в лаборатории фармакокинетики ФГБНУ НЦПЗ, с 2020 г. по настоящее время работает в том же подразделении в должности научного сотрудника.

Научный руководитель:

Мирошниченко Игорь Иванович, доктор медицинских наук (3.3.6. Фармакология. Клиническая фармакология), заведующий лабораторией фармакокинетики ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Изучение популяционной фармакокинетики оригинальных и воспроизведенных лекарственных средств на примере некоторых противоопухолевых и антипсихотических препаратов», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. «Фармакология, клиническая фармакология», принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертация является завершенным научно-квалификационным исследованием, выполненным на высоком научно-методическом уровне и содержащем новые научные положения, имеющие существенное значение для развития клинической фармакологии и фармакокинетики. Диссертационная работа оформлена по общепринятой схеме. Обзор литературы хорошо структурирован, содержит исчерпывающий и глубокий анализ опубликованных материалов, включая роль ингибиторов ароматазы в лечении рака молочной железы, вопросы взаимозаменяемости мультиисточниковых препаратов, проблемы клинической эффективности противоопухолевых и антипсихотических препаратов, методики количественного определения изучаемых препаратов. Кроме того обзор освещает проблематику популяционного фармакокинетического моделирования и затрагивает практические аспекты терапевтического лекарственного мониторинга.

Автором сформулированы цели и задачи исследования. Для решения поставленных задач применены адекватные и современные методы исследования, включающие в себя: определение концентраций изучаемых препаратов в плазме крови с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией, а также фармакокинетическое моделирование.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Актуальность обусловлена широко известной проблемой, заключающейся в недостаточной эффективности и/или безопасности фармакотерапии у отдельных пациентов или их особых групп. Причинами этого могут быть, как недооценка влияния индивидуальных характеристик на кинетику препарата и, как следствие, его воздействие на организм, так и недостаточный уровень терапевтической взаимозаменяемости. Последнее во многом связано с существующими подходами в фармакокинетическом анализе и тестировании биоэквивалентности (БЭ).

Фармакокинетика оригинальных препаратов подлежит подробному изучению. Однако по истечении сроков патентной защиты для оригинального препарата, дальнейшие исследования его кинетики ограничены лишь тестированием

биоэквивалентности выходящих на рынок генериков. На этом этапе дальнейшее изучение свойств препарата, уже не представляя интереса для разработчика, приостанавливается, ограничиваясь единичными научными проектами. Между тем, данные полного профиля «концентрация–время» из исследованиях БЭ представляют собой незаменимый источник информации, который может существенно улучшить дальнейшее понимание функционирования системы «организм-лекарство».

В решении вышеописанных вопросов существенную помощь может оказать внедрение в медицинскую практику методологии популяционной фармакокинетики (ПФК).

За рубежом данное направление активно развивается, однако в нашей стране до сих пор отсутствуют даже методические рекомендации по проведению исследований популяционной фармакокинетики. Вышеперечисленные аспекты определили цель и задачи исследования.

Диссертационная работа Платовой А. И. в части моделирования кинетики рисперидона соответствует плану научной работы ФГБНУ НЦПЗ в рамках тем: "Мониторинг лекарственной терапии психических заболеваний», «Фармакодинамические и фармакокинетические предикторы эффективности и безопасности действия психотропных средств».

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе Платовой А.И., получены ею самостоятельно на базе ФГБНУ НЦПЗ. Автором проанализированы отечественные и зарубежные источники по теме исследования, определены его цель и задачи, 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.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Методология исследования соответствует его цели и поставленным задачам. По тематике диссертационной работы проработан внушительный объем литературных источников. Полученные результаты базируются на фактических концентрациях изучаемых веществ, измеренных валидированными методами. Клинические исследования выполнялись в соответствии с правилами Надлежащей клинической практики, Хельсинкской декларации, после одобрения локальным этическим комитетом. Представленные выборки репрезентативны и соответствуют задачам диссертационного

исследования. Методология ПФК-анализа основана на систематизации большого объема работ, опубликованных по этой тематике, и соответствует современным представлениям. Полученные результаты обработаны статистически, их достоверность проиллюстрирована большим количеством таблиц и изображений. Выводы всесторонне подвергнуты критической интерпретации, имеют теоретическое обоснование и практическое значение.

Первичные материалы исследования (оригинальные записи, выполненные в ходе экспериментов; исходные таблицы индивидуальных характеристик добровольцев и пациентов, результаты статистической обработки и фармакокинетического анализа; оттиски опубликованных работ) проверены комиссией в составе д. м. н. Абрамовой Л. И., д. м. н. Морозовой М. А. и к.б.н. Симонова А. Н., установивших соответствие представленных материалов необходимым научным требованиям.

Работа является самостоятельно выполненным исследованием, текст диссертации проверен системой «Антиплагиат» на наличие заимствований.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

В отличие от опубликованных методов определения ИА [Precht J. C. et al., 2012; Trösken E. R. et al., 2006; Duan G. et al., 2002] в настоящей работе используется сочетание ВЭЖХ-МС/МС и твердофазной экстракции (ТФЭ), а также немеченые внутренние стандарты. В отличие от работ по количественному определению рисперидона (РИС) и других антипсихотиков (АП) [Saar E. et al, 2012; Fisher D. S. et al, 2013; Couchman L. et al, 2013; Josefsson M. et al., 2003] предложенная методика не требует специальных условий, изотопно-меченых ВС, а также соответствует по составу определяемых аналитов применяемым в клинике протоколам лечения.

Впервые параметры фармакокинетики (ФК) анастрозола, летрозола, рисперидона и 9-ОН-рисперидона, полученных для среднерусской популяции, сопоставлены с популяциями других стран.

Впервые в отечественной практике, наряду со стандартным некамерным ФК-анализом данных исследований БЭ выполнен ПФК-анализ в терминах камерной кинетики. В отличие от опубликованных работ [Anastrozole, NDA 20-541/S-006, FDA, электронный ресурс, URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>; Duan G. et al., 2002; Noh Y-H. et al., 2012a] ФК анастрозола моделировали в целевой популяции – женщин в постменопаузе.

Работы по моделированию ФК летрозола ранее выполняли для здоровой популяции японских женщин в постклимактерическом периоде [Tanii H. et al., 2011]. Нами был выполнен ПФК-анализ в среднерусской популяции. Ранее у пациенток с ГПРМЖ изучали связь концентрации летрозола и генотипа CYP2A6 и CYP 3A5 [Desta Z. et al., 2011], а

также влияние возраста и многократного приема [Pfister C. U. et al., 2001], при этом ФК не моделировали и применяли типовые статистики, основанные на методе моментов. В отличие от указанных работ, зависимость объема распределения летрозола в центральной камере (V1) от ИМТ была установлена в ПФК-анализе данных после однократного приема препарата (n=18).

Впервые в отечественной практике выполнено сравнение результатов теста биоэквивалентности после некамерного ФК-анализа и популяционного ФК-анализа.

Впервые в отечественной практике выполнена формализация камерной моделью кинетики АМ рисперидона с дальнейшим ее применением к данным терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ). В отличие от работы Sherwin С. М. и соавт. [Sherwin С. М. et al., 2012] кинетику активной антипсихотической фракции (АМ) рисперидона изучали во взрослой популяции. В отличие от работы Laffont С. М. и соавт. [Laffont С. М. et al., 2014] кинетику АМ РИС рассматривали в целом, без выделения отдельных камер для активного метаболита. В отличие от работы Thyssen А. и соавт. [Thyssen А. et al., 2010] в нашей работе участие пациентов в ТЛМ не ограничивали из-за комедикации другими антипсихотиками.

В отечественной практике применение методов популяционной фармакокинетики к данным исследований биоэквивалентности, а также рутинного лекарственного мониторинга с однократным измерением концентрации по-прежнему остается свежей идеей.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Предложенные методики количественного определения анастрозола и летрозола в плазме крови могут быть использованы в исследованиях БЭ и ТЛМ этих препаратов. Валидационные характеристики, простота и эффективность методики количественного определения 5-ти антипсихотиков и их 3-х метаболитов позволяют ее применять в исследованиях БЭ отдельных препаратов. Методика охватывает определение антипсихотиков из самых распространенных терапевтических схем, что служит основанием для ее применения в ТЛМ.

Обнаруженные отличия ФК в отечественных исследованиях БЭ от данных других стран подчеркивают важность построения популяционных моделей по данным, полученным в российских исследованиях.

Соответствие результатов тестирования БЭ с применением некамерного и модельного подходов позволяет рассматривать второй как решение при неполном ФК-профиле, например, при сомнениях в индивидуальной взаимозаменяемости (появлении нежелательных явлений или снижении эффективности) при переключении на другой

мультиисточниковый препарат. При этом фармакокинетическую эквивалентность можно оценивать как на индивидуальном (выполняя лекарственный мониторинг до и после переключения терапии), так и популяционном уровне (при учете торговых наименований препаратов-аналогов).

Разработанные по данным однократного приема популяционные модели содержат априорную информацию для моделирования фармакокинетики у пациентов.

Обнаруженная у ингибиторов ароматазы зависимость объема распределения V_1 от индекса массы тела (ИМТ) 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 летрозолола.

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

Обнаруженные корреляции параметров кинетики и индивидуальных характеристик нуждаются в валидации на независимых (внешних) данных.

Практическая ценность разработанных популяционных ФК-моделей заключается в алгоритмизации и персонализации поддержания оптимального уровня системной экспозиции лекарства у отдельного пациента и, соответственно, терапевтического эффекта.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Теоретическая значимость исследования базируется на важности применения популяционного фармакокинетического анализа (ПФК) к данным из исследований биоэквивалентности, позволяющего установить параметры кинетики в среднерусской, отечественной, популяции. Камерный принцип, благодаря более качественному пониманию происходящих в организме процессов, позволяет углубить понимание кинетики даже для, казалось бы, хорошо изученных препаратов.

Применение разработанных моделей к данным ТЛМ является важным инструментом персонализации терапии [Мирошниченко И. И., Платова А. И., 2015]. Этот методологический прием не менее важен и для научных задач популяционной фармакокинетики, заключающихся в выявлении и изучении ФК-предикторов. ПФК-

моделирование позволяет выявлять субпопуляции, требующие корректировки доз, а также предсказывать профиль концентрации лекарства у пациента с учетом его индивидуальных характеристик.

Вышеизложенное свидетельствует о высокой научно-практической ценности диссертации.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

В рамках настоящей работы была установлена БЭ изучаемых препаратов, что разрешило их клиническое применение:

- ◆ 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.

На основе оптимизированных методик определения ингибиторов ароматазы был выполнен количественный анализ в исследовании биоэквивалентности.

Предложенная унифицированная методика по определению нескольких нейрорептиков и их метаболитов (содержащихся в одном образце) была использована при проведении ТЛМ в ФБГУ «НЦПЗ» РАМН - в терапии пациентов в период 2013-2016 гг., а также ТЛМ содержания нейрорептиков и их активных метаболитов в Городской психиатрической больнице № 14 в период 2012-2014 гг. [Потанин С.С., 2015]. Метод количественного определения был включен в методические рекомендации ФГБНУ НЦПЗ – Технология фармакотерапии «Терапевтический лекарственный мониторинг антипсихотических средств» (подготовлены в соавторстве с Мирошниченко И. И., Баймеевой Н. В., Тихоновым Д. В., Кузьминым И. И., Симоновым А. Н, Каледой В. Г.).

Внедрение результатов популяционного моделирования кинетики АМ РИС в лечебный процесс отдела эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБНУ НЦПЗ зафиксировано соответствующим актом.

- **Этическая экспертиза научного исследования**

Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Изучение популяционной фармакокинетики оригинальных и воспроизведенных лекарственных средств на примере некоторых противоопухолевых и антипсихотических препаратов», выписка из протокола № 171 заседания Этического комитета ФГБУ «НЦПЗ» РАМН от 14.11.2012 г.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Содержание диссертации соответствует специальности 3.3.06 – «Фармакология, клиническая фармакология».

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

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 статей; в материалах конференций – 5 работ.

– Обзорных статей – 2.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

1) Мирошниченко И. И., Юрченко Н. И., Платова А. И. Количественное определение анастрозола методом тандемной хроматомасс-спектрометрии / **Хим. Фарм. журнал**, 2013, Т.47, № 2. С.122-125.

2) Платова А. И., Сергеева С. А., Мирошниченко И. И. Популяционная фармакокинетика: состояние и перспективы. / **Ремедиум**, 2014, №1-2., С.18-20.

3) Платова А. И., Мирошниченко И. И., Птицина С. Н., Юрченко Н. И. Быстрый и чувствительный хроматомасс-спектрометрический метод количественного определения летрозолола с использованием твердофазной экстракции из плазмы крови человека и его применение в фармакокинетических исследованиях. **Хим. Фарм. журнал**, 2014 Т. 48, №4, С. 47-52.

4) Потанин, С. С. Широкая индивидуальная вариабельность концентрации антипсихотиков у пациентов с обострением шизофрении в условиях рутинной практики / С. С. Потанин, Д. С. Бурминский, М. А. Морозова, А. И. Платова, Н. В. Баймеева, И. И. Мирошниченко // **Социальная и клиническая психиатрия**. – 2017. – Т. 27. – №. 3.

5) Баймеева, Н. В. Терапевтический лекарственный мониторинг рисперидона и его метаболита 9-оксирисперидона при терапии шизофрении / Н. В. Баймеева, А. И. Платова, В. Г. Каледда, И. И. Мирошниченко // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова**. – 2019. – Т. 119.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer:

1) Мирошниченко И. И., Юрченко Н. И., Платова А. И. / Количественное определение анастразола методом тандемной хроматомасс-спектрометрии // **Хим.-фарм. журнал.** – 2013. – № 2 (47). – С. 122–125 [**Scopus, Web of Science**].

2) Платова А. И., Мирошниченко И. И., Птицина С. Н., Юрченко Н. И. / Быстрый и чувствительный хроматомасс-спектрометрический метод количественного определения летрозола с использованием твердофазной экстракции из плазмы крови человека и его применение в фармакокинетических исследованиях // **Хим.-фарм. журнал.** – 2014. – № 4 (48). – С. 47–52 [**Scopus, Web of Science**].

3) Потанин С. С., Бурминский Д. С., Морозова М. А., Платова А. И., Баймеева Н. В., Мирошниченко И. И. / Широкая индивидуальная вариабельность концентрации антипсихотиков у пациентов с обострением шизофрении в условиях рутинной практики // **Социальная и клиническая психиатрия.** – 2017. – Т. 27. – № 3 [**Web of Science**].

4) 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. С. С. Корсакова.** – 2019. – Т. 119 [**Scopus, Web of Science**].

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1) Платова А. И., Мирошниченко И. И. / Популяционный анализ фармакокинетики летрозола // **Интер-медикал.** – 2014. – № 4. – С. 32–37.

2) Платова А. И., Соколович А. Г. / Популяционный подход к изучению фармакокинетики рисперидона // **Евразийский Союз Ученых (ЕСУ).** – 2014. - № 7 (часть 3 С). – С. 114–118.

3) Мирошниченко И. И., Баймеева Н. В., Платова А. И., Тихонов Д. В., Кузьмин И. И., Симонов А. Н., Каледа В. Г. / Терапевтический лекарственный мониторинг антипсихотических средств // **Методические рекомендации** – М.: Типография «Копирка», 2020. – 23 с.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования

1) Мирошниченко И. И., Красных Л. М., Платова А. И., Симонов А. Н., Юрченко Н. И. / Определение анастразола и летрозола в биологических образцах с использованием хроматомасс-спектрометрии // **Сборник материалов XX Российского национального конгресса «Человек и лекарство».** – Москва, – 2013. – С. 386.

2) Мирошниченко И. И., Платова А. И., Симонов А. Н., Юрченко Н. И. / Клиническая фармакокинетика летрозола // **Сборник материалов XX Российского национального конгресса «Человек и лекарство».** – Москва, – 2013. – С. 386

3) Платова А. И., Мирошниченко И. И. / Моделирование фармакокинетики анастрозола на целевой популяции женщин в постменопаузе // Сборник материалов I Международного Форума «Молекулярная медицина – новая модель здравоохранения XXI века: экономика, технология, образование». – Санкт-Петербург, – 2013. – С. 153–155

4) Платова А. И., Бондаренко Е. В., Мирошниченко И. И. / Одновременное определение содержания нейрорептиков в крови // Сборник материалов XXI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва, – 2014. – С. 308.

5) Мирошниченко И. И., Баймеева Н. В., Платова А. И., Каледа В. Г., Тихонов Д. В. / Мониторинг антипсихотических средств при шизофрении // Сборник материалов XXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва, – 2017. – С. 13–14.

Обзоры по теме диссертации:

1) Мирошниченко И. И., Платова А. И. / Проблемы персонализации психофармакотерапии // **Психиатрия**. – 2015. – № 3 (67). – С. 85–94 [Scopus].

2) Платова А. И. Популяционный фармакокинетический анализ в программе Lixoft Monolix // **Фармакокинетика и фармакодинамика**. – 2021. – №. 3. – С. 36-51.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) XX Российском Национальном Конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 15–19 апреля 2013 г.);

2) I Международном Форуме «Молекулярная медицина – новая модель здравоохранения XXI века: экономика, технология, образование» (Санкт-Петербург, 26-30 июня 2013 г.);

3) XXI Российском Национальном Конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 7 - 11 апреля 2014 г).

4) XXIII Российском Национальном Конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 10 - 13 апреля 2017 г).

• **Заключение**

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Платовой Ангилины Игоревны «Изучение популяционной фармакокинетики оригинальных и воспроизведенных лекарственных средств на примере некоторых противоопухолевых и антипсихотических препаратов» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Заключение принято на заседании научно-практической конференции сотрудников ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

Присутствовало на заседании: 16 человек.

Результаты голосования: «за» – 16 чел., «против» – нет, «воздержались» – нет, протокол № 13 от «19» сентября 2022 г.

Председательствующий на заседании:

д.м.н., профессор, заместитель директора по развитию и инновационной деятельности



/ В. Г. Каледа