

О Т З Ы В

на автореферат диссертации Ангелины Игоревны Платовой
«ИЗУЧЕНИЕ ПОПУЛЯЦИОННОЙ ФАРМАКОКИНЕТИКИ
ОРИГИНАЛЬНЫХ И ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ НА ПРИМЕРЕ НЕКОТОРЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ И
АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ»,

представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы

Проблема недостаточной эффективности и/или безопасности фармакотерапии, является одной из приоритетных задач современной медицины. В первую очередь это касается психотропных, требующих титрования доз препаратов, а также противоопухолевых средств, для которых оценить индивидуальную эффективность можно лишь отсроченно. Одна из основных причин этой проблемы заключается в вариабельности параметров фармакокинетики, важность изучения которой методами популяционной фармакокинетики не вызывает сомнений. Рост числа воспроизведенных препаратов, вопрос их терапевтической взаимозаменяемости, а также проблема дрейфа границ биоэквивалентности, обуславливают актуальность изучения альтернативных методов тестирования биоэквивалентности – с помощью популяционного фармакокинетического моделирования. Таким образом, выбранная автором тема диссертационного исследования имеет большую важность не только при применении рассмотренных в диссертации препаратов, но фармакотерапии в целом.

Научная новизна результатов исследования

Разработаны и валидированы методы количественного определения для анастрозола, летрозолола, рисперидона и 9-ОН-рисперидона. Автором выполнено сравнение параметров кинетики анастрозола, летрозолола, рисперидона и 9-ОН-рисперидона, полученных для среднерусской популяции,

с данными из других стран. Впервые в отечественной практике по данным из исследований биоэквивалентности выполнено фармакокинетическое моделирование, а также сравнение результатов теста биоэквивалентности после некамерного и популяционного анализа фармакокинетики. Подробно описано моделирование кинетики ингибиторов ароматазы анастрозола и летрозолола в популяции женщин в постменопаузе. Автором впервые в отечественной практике выполнена формализация камерной моделью кинетики активной антипсихотической фракции рисперидона и последующее применение этой модели к данным лекарственного мониторинга.

Особого внимания заслуживают применяемые автором подходы, например, дающий более точные оценки параметров распределения метод максимального правдоподобия. Популяционный фармакокинетический анализ основан на нелинейном моделировании смешанных эффектов с вероятностной аппроксимацией для алгоритма максимизации ожидания (SAEM) и возможностях байесовского функционала. Индивидуальные параметры кинетики оценивали методами Монте-Карло с цепями Маркова (MCMC). Эти подходы являются своевременными, современными и должны активно внедряться в качестве исследовательского арсенала.

Практическая значимость результатов исследования

По результатам исследования разработанные и оптимизированные методики количественного определения анастрозола, летрозолола, рисперидона и 9-ОН-рисперидона были внедрены в практику при проведении исследований биоэквивалентности. Методика количественного определения смеси антипсихотиков использовалась при проведении терапевтического лекарственного мониторинга.

Предложенная автором идея более детального изучения кинетики препаратов в ходе исследований биоэквивалентности требует внедрения на регуляторном уровне.

Соответствие результатов тестирования биоэквивалентности с применением некамерного и модельного подходов позволяет тестировать

фармакокинетическую взаимозаменяемость во время лекарственного мониторинга.

Разработанная по данным однократного приема модель кинетики активной антипсихотической фракции рисперидона была применена к данным лекарственного мониторинга, позволив получить индивидуальные оценки.

Практическая ценность разработанных моделей заключается в возможности получать индивидуальные оценки фармакокинетики, предсказывать уровень лекарства в крови и его терапевтический эффект, что должно существенно облегчить коррекцию дозировок и управление терапевтическим эффектом при проведении лекарственного мониторинга.

Несомненный интерес вызывают обнаруженные факторы, влияющие на кинетику изучаемых препаратов, требующие дальнейшего изучения и учета при проведении лекарственного мониторинга. Отдельного внимания заслуживает логическое заключение о выборе в пользу летрозолола при назначении ингибиторов ароматазы у пациенток с гормонположительным раком молочной железы и повышенным индексом массы тела.

Достоверность результатов исследования

Фактический материал исследований обширен и достаточен для получения достоверных результатов. Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне, полученные автором результаты обработаны с использованием современных методов статистического и математического анализа. Цель и задачи научного исследования сформулированы конкретно и четко, а выдвигаемые на защиту положения по своему содержанию в полной мере соответствуют цели и задачам.

Публикации

По результатам исследования опубликовано 13 печатных работ, в том числе 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.

Заключение

Рецензируемая работа построена по традиционному принципу. В автореферате представлены главные аспекты диссертационной работы. Принципиальных замечаний к автореферату нет.

Диссертационная работа Платовой Ангелины Игоревны «Изучение популяционной фармакокинетики оригинальных и воспроизведенных лекарственных средств на примере некоторых противоопухолевых и антипсихотических препаратов» 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), 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 – специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Директор ФГБУ "ГНЦ Институт иммунологии" ФМБА России",
доктор медицинских наук (шифр
специальности 3.2.7), профессор,
член-корреспондент РАН

Хаитов Муса Рахимович



«10» апреля 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального
медико-биологического агентства (ФГБУ "ГНЦ Институт иммунологии"
ФМБА России). Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 24. Телефон:
+7 (499) 311-67-78. Почта: info@nrcii.ru.