

О Т З Ы В

официального оппонента, доктора медицинских наук (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология), профессора кафедры фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Щулкина Алексея Владимировича на диссертационную работу Платовой Ангилины 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

Актуальность темы исследования обусловлена необходимостью повышения эффективности и безопасности фармакотерапии, являющейся базовой задачей медицины в целом. На сегодняшний день в клинической практике подбор дозировок при назначении лекарственных препаратов осуществляется эмпирически, как в случае с антипсихотическими средствами, или является жестко прописанным в инструкциях по медицинскому применению, как например для ингибиторов ароматазы. При этом существующие данные свидетельствуют о том, что начальная терапия антипсихотическими препаратами сопровождается недостаточным терапевтическим ответом у 20–30% пациентов. Что касается ингибиторов ароматазы, результаты нескольких исследований констатируют ухудшение прогноза терапии гормонположительного рака молочной железы у пациенток с повышенным индексом массы тела. Очевидная роль фармакокинетической вариабельности в формировании клинического ответа диктует необходимость ее изучения, что особенно критично для противоопухолевых средств, для которых в силу специфики нозологии срок оценки

клинического ответа не позволяет уже что-то изменить в лучшую сторону для пациента.

С другой стороны, имеющиеся данные говорят об отсутствии гарантий терапевтической эквивалентности для воспроизведенных препаратов, что, по-видимому, также может вносить вклад в задачу недостаточного клинического ответа, а постоянный рост числа генериков на рынке лишь усугубляет проблематику. Это предопределяет необходимость более тщательного и разностороннего анализа данных исследований биоэквивалентности, а также расширения возможности ее тестирования в условиях реальной клинической практики.

Помочь в решении данных вопросов может применение популяционного фармакокинетического моделирования в реальной клинической практике, которое как раз позволяет определить источники и корреляты фармакокинетической изменчивости в целевых популяциях пациентов и их влияние на параметры кинетики лекарственных веществ.

На данный момент существует необходимость в дальнейшей стандартизации и установлении наилучших подходов к моделированию, чтобы любую созданную модель можно было систематически оценивать и опираться на полученные результаты. Однако, для разработки подобных моделей необходимо задание начальных параметров, которые могут различаться в разных странах. На решение данной проблемы и направлено диссертационное исследование Платовой Ангелины Игоревны.

Отсутствие отечественных исследований популяционной фармакокинетики лекарственных веществ, рассматриваемых в представленной работе, обуславливает ее своевременность и актуальность.

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

В рамках выполнения диссертационного исследования автором была сформулирована цель исследования, заключающаяся в популяционном

фармакокинетическом моделировании с использованием данных исследований биоэквивалентности и применении полученных моделей при анализе результатов по оценке биоэквивалентности и проведении терапевтического лекарственного мониторинга.

Цель исследования отражает и раскрывает тему исследования, а положения, выносимые на защиту, соответствуют поставленным задачам диссертационной работы.

Использованные аналитические, математические и статистические методы являются современными и адекватными, что позволило автору решить все поставленные задачи.

Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют цели и задачам исследования, подтверждаются достаточным количеством клинических наблюдений и основаны на полученных результатах.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и результатов

Работа состояла из двух этапов. В рамках выполнения первого этапа на 68 добровольцах, принимавших участие в клинических исследованиях по оценке биоэквивалентности анастрозола ($n=18$), летрозолола ($n=32$) и рисперидона ($n=18$) была проанализирована фармакокинетика данных лекарственных препаратов. На основании полученных данных были разработаны популяционные фармакокинетические модели: для анастрозола и летрозолола – в популяции женщин в постменопаузе, для рисперидона и его активного метаболита – в популяции здоровых добровольцев.

В ходе выполнения второго этапа исследования повторно анализировалась биоэквивалентность для фармакокинетических параметров, оцененных в ходе популяционного фармакокинетического моделирования, а также изучалась кинетика рисперидона и его активного метаболита у пациентов, которым проводили терапевтический лекарственный мониторинг.

Таким образом, дизайн исследования обоснован, логичен и позволил реализовать все поставленные диссертантом задачи.

Аналитическая часть исследования выполнена на жидкостном хроматографе Agilent 1200 Series LC, совмещенном с масс-спектрометром Agilent 6410-2K Triple Quad LC-MS, что является адекватным общепризнанным методом для оценки концентрации лекарственных веществ в биологических образцах и проведения терапевтического лекарственного мониторинга. Разработанные аналитические методы определения концентраций анастразола, летрозола, рисперидона и его активного метаболита 9-ОН-рисперидона были валидированы согласно современным российским и международным рекомендациям.

Отдельно хотелось бы отметить методы математической и статистической обработки данных, с помощью которых были разработаны популяционные фармакокинетические модели. Данные подходы адекватны, современны и очень подробно описаны в исследовании, что не вызывает сомнений в достоверности полученных результатов.

Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют цели и задачам исследования и подтверждаются достаточным количеством клинических наблюдений.

Научная новизна исследования состоит в том, что в рамках работы разработаны и валидированы ВЭЖХ-МС/МС-методики количественного определения анастразола, летрозола, рисперидона и его активного метаболита 9-ОН-рисперидона в плазме крови людей.

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

Впервые в отечественной практике, наряду со стандартным некомпартментным фармакокинетическим анализом данных исследований биоэквивалентности выполнен популяционный фармакокинетический анализ в терминах камерной кинетики и проведено сравнение полученных результатов.

Впервые в отечественной практике выполнена формализация камерной моделью кинетики активного метаболита рисперидона с последующим

применением параметризации модели к данным рутинного терапевтического лекарственного мониторинга.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Теоретическая значимость исследования базируется на перспективах популяционного фармакокинетического моделирования на основе данных исследований биоэквивалентности, позволяющего установить параметры фармакокинетики для среднерусской популяции, с дальнейшим применением разработанных моделей в терапевтическом лекарственном мониторинге для индивидуализации терапии и выявления значимых фармакокинетических предикторов.

Предложенные методики количественного определения анастразола, летрозола, рисперидона и его активного метаболита в плазме крови могут применяться в исследованиях биоэквивалентности и терапевтического лекарственного мониторинга.

Выявленное соответствие результатов тестирования биоэквивалентности на основе некамерного и камерного модельного подходов означает возможность применения последнего как альтернативы при неполном фармакокинетическом профиле, например, при проблемах, связанных с переключением терапии на другой мультиисточниковый препарат. При этом эквивалентность кинетики можно оценивать как на индивидуальном (проводя терапевтический лекарственный мониторинг до и после переключения терапии), так и популяционном уровне (при учете торговых наименований препаратов-аналогов).

Таким образом, полученные результаты имеют высокую практическую значимость и могут быть использованы в клинической практике.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа «Изучение популяционной фармакокинетики оригинальных и воспроизведенных лекарственных средств на примере некоторых противоопухолевых и антипсихотических препаратов» 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 рецензируемых научных журналах, представлены и обсуждены на научных форумах различного уровня.

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. Кроме того, по теме диссертации опубликовано 2 обзора.

Структура и содержание диссертации

Диссертация изложена на 210 страницах машинописного текста, 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.

В разделе «Введение» автор приводит обоснование актуальности темы исследования, формулирует цель и задачи, обосновывает научную новизну и практическую значимость работы, а также основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы посвящен анализу современных отечественных и зарубежных литературных источников по теме диссертации. Освещены последние актуальные данные по фармакокинетике ингибиторов ароматазы, анастрозола и летрозолола, а также антипсихотического препарата рисперидона. Подробно описаны современные методы и подходы к анализу фармакокинетики, тестированию биоэквивалентности и проведению терапевтического лекарственного мониторинга.

Глава «Материалы и методы» включает три части, соответствующие основным этапам исследования:

- 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 (некомпаратментный анализ, популяционное моделирование, тестирование биоэквивалентности).

Глава «Результаты и обсуждение» состоит из пяти частей:

- 1) Разработка и оптимизация методов количественного определения изучаемых веществ;
- 2) Стандартный фармакокинетический анализ;
- 3) Популяционное моделирование кинетики анастрозола, летрозолола и рисперидона и его активного метаболита по данным из исследования биоэквивалентности;
- 4) Сравнение результатов тестирования биоэквивалентности общепринятым стандартным методом – на основе некомпартментного анализа, ANOVA и построения доверительных интервалов методом Шуирманна, а также тестирования

биоэквивалентности на основе популяционного подхода с кинетикой в камерных терминах;

5) Результаты 2-х исследований с лекарственным мониторингом с популяционным моделированием кинетики рисперидона и его активного метаболита и получением индивидуальных оценок.

Перечисленные разделы главы содержат рисунки и таблицы, в которых наглядно представлены основные полученные результаты исследования.

Выводы полностью соответствуют поставленным задачам, актуальны для применения в дальнейших исследованиях и клинике.

Диссертация имеет заверченный 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 соответствует требованиям ГОСТ, ВАК РФ и отражает основные полученные результаты и материалы диссертации. В автореферате понятно изложены материалы и методы работы, помогающие поэтапно понять дизайн исследования. Описаны результаты исследования, их обоснованность и достоверность, 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 достаточно большой объем фармакокинетических данных, полученных в исследовании, подробное описание использованных аналитических методик, а также фармакокинетического моделирования.

В целом работа заслуживает положительной оценки. Основная концепция работы, положения, выносимые на защиту, а также полученные фактические данные не вызывают принципиальных возражений.

При этом, к работе есть несколько замечаний, которые не носят принципиального характера:

1. Нет отдельно сформулированных практических рекомендаций, хотя они, несомненно, присутствуют в работе.

2. Первый вывод «Популяционный фармакокинетический анализ на основе данных исследований биоэквивалентности позволяет более детально изучать кинетику препарата и ее межиндивидуальную вариацию» скорее обобщающий, и логичнее было бы его сделать последним.

Также, в порядке дискуссии хотелось бы уточнить некоторые вопросы:

1. Насколько целесообразно строить популяционную фармакокинетическую модель на основе фармакокинетики у здоровых добровольцев, а потом адаптировать ее на целевой популяции? Или же лучше сразу использовать фармакокинетический профиль пациентов для построения модели?

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 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), доцент, профессор кафедры фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации



Алексей Владимирович Щулькин

«07» апреля 2023 г.

Подпись доктора медицинских наук, доцента А.В. Щулькина удостоверяю:

проректор по научной работе и инновационному развитию ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России д.м.н., профессор



И. А. Сучков

Адрес организации: 390026 г. Рязань, ул. Высоковольская, д. 9,

Тел.: +7 (4912) 97-18-01, e-mail: rzgmu@rzgmu.ru.

Официальный сайт: <https://rzgmu.ru>.

