

ОТЗЫВ

официального оппонента Жердева В.П. на диссертационную работу Жиенбаевой Динары Дуйсенгазыевны «Фармакокинетика, безопасность и переносимость нового лекарственного средства ФС-1», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06- фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы

Создание новых, высокоэффективных лекарственных препаратов для лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью является актуальной проблемой. При этом следует отметить, что процесс создания нового препарата является сложной задачей и включает как комплекс доклинических, так и клинических исследований и занимает в среднем 10-15 лет. Важным звеном исследований при создании нового лекарственного средства, в том числе и препарата для лечения туберкулеза легких является проведение начального этапа клинических исследований, включающий изучение его фармакокинетики, безопасности и переносимости. Этот этап исследований является крайне важным и проводится он на здоровых людях и преследует следующие цели: подтвердить фармакокинетические закономерности, полученные на животных и добровольцах, установить длительность определения действующего вещества в плазме людей. Выявить есть ли линейность между фармакокинетическими параметрами лекарственного средства и его дозой, установить зависимость между дозой лекарственного средства и возможными проявлениями нежелательных и побочных эффектов и на

основании полученных данных рекомендовать эффективную дозу лекарственного средства для проведения полномасштабных исследований на больных туберкулезом легких. С этих позиций диссертационная работа Динары Дуйсенгазыевны, посвященная изучению начального этапа клинических исследований лекарственного средства ФС-1, включающего изучение его фармакокинетики, безопасности и переносимости на здоровых добровольцах является актуальной проблемой.

Обоснованность и достоверность основных положений, выводов и рекомендаций диссертации

В работе использованы современные методики экстракции и количественного определения ФС-1 в плазме крови добровольцев с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии, а также клиничко-лабораторные и инструментальные методы исследования. Полученные фармакокинетические и фармакодинамические данные обработаны с применением адекватных статистических методов. Выводы и практические результаты логично вытекают из полученных результатов, соответствуют цели и поставленным задачам. Достоверность и обоснованность полученных результатов не вызывает сомнений. Практические рекомендации на основании проведенных фармакокинетических исследований, безопасности и переносимости ФС-1 позволяют рекомендовать оптимальную дозировку и режим назначения лекарственного средства для дальнейшего изучения клинической эффективности и безопасности ФС-1 у больных. Основные результаты исследования представлены в четырех статьях в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, а также доложены на российских и международных конференциях и опубликованы в материалах в виде 8 тезисов.

Научная новизна работы

В представленной диссертационной работе впервые исследована фармакокинетика лекарственного средства ФС-1 у человека при применении его различных доз. При этом установлено, что лекарственное средство быстро всасывается из ЖКТ добровольцев и достигает максимальной концентрации в течение 2 часов, а затем медленно выводится из организма на протяжении 24-48 часов и автор совершенно справедливо относит лекарственное средство ФС-1 к «долгоживущим» лекарственным средствам. Впервые для лекарственного средства ФС-1 установлена линейность его фармакокинетических параметров от дозы, что является крайне важным для прогнозирования основного терапевтического действия препарата, а также проявления его побочных эффектов.

Результаты исследований, включающие оценку переносимости и безопасности ФС-1 впервые позволили выявить оптимальную дозу лекарственного средства, составляющую 2,5 мг/кг массы тела, при которой отсутствуют проявления токсического действия на организм.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическое значение имеют полученные автором данные по определению фармакокинетических параметров ФС-1 у человека как после однократного, так и многократного приема лекарственного средства. Причем расчет этих параметров проводился с использованием различных математических моделей.

Определены все фармакокинетические параметры, ответственные за всасывание, распределение и выведение лекарственного средства из организма человека, что может играть ведущую роль в последующих исследованиях по оптимизации применения ФС-1 у больных, а также при

организации терапевтического лекарственного мониторинга ФС-1 в клинических центрах. Кроме того, полученные фармакокинетические данные ФС-1 у добровольцев позволяли рекомендовать рациональный режим применения ФС-1 в исследованиях на больных – однократно в сутки. Это базировалось также на данных по отсутствию кумуляции лекарственного средства при его многократном приеме.

Безусловно большое практическое значение имеют результаты исследований по титрованию доз ФС-1 при изучении безопасности и переносимости лекарственного средства. Изучено влияние ФС-1 практически на все системы организма человека, включая морфологический состав клеток периферической крови, гемостаз, функцию печени, почек, миокарда, ЖКТ, концентрацию микроэлементов, участвующих в жизненноважных метаболических и обменных процессах и поддерживающих гомеостаз организма, секрецию тиреоидных гормонов, коагуляцию тромбоцитов.

При этом установлено, что использование доз 5,0; 10,0 и 15,0 мг/кг массы тела вызывают при многократном введении различные токсические и нежелательные эффекты у добровольцев, в то время при использовании дозы 2,5 мг/кг многократно они отсутствуют.

Таким образом, на основании проведенных исследований фармакокинетики, переносимости и безопасности ФС-1 при пероральном приеме здоровыми добровольцами различных доз автор совершенно справедливо делает заключение о том, что хорошо переносимой и 100%, безопасной является доза ФС-1 2,5 мг/кг массы тела и для достижения хорошего терапевтического эффекта принимать его надо один раз в сутки.

Объем и структура работы, оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Динары Дуйсенгазыевны Жиенбаевой имеет традиционное изложение материала и состоит из введения, обзора

литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающих 187 источников. Иллюстрирована 59 рисунками и 60 таблицами. Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста.

Во введении автор наглядно обосновывает актуальность избранной темы, цель и задачи исследования, выносит на обсуждение подробные положения диссертации, формулирует научную новизну и практическую значимость проведенной работы. Обзор литературы полностью характеризует состояние проблемы, связанные с созданием новых оригинальных препаратов, логично подводит к цели диссертационной работы. Материалы второй главы отражают характеристику отбора добровольцев, принявших участие в исследовании, подробно описаны все методики исследования, включая хроматографическую методику количественного определения ФС-1 в биоматериале, а также инструментальные методы обследования.

Описание результатов собственных исследований занимает значительную часть работы по объему и отвечает на поставленные цели и задачи. Материалы диссертации изложены автором в наглядной демонстрационной форме и полностью документированы. Результаты проведенной работы позволили разработать обоснованные научные положения и сделать достоверные выводы, которые базируются на значительном фактическом материале. В работе использовались методы современной статистической обработки.

Практические рекомендации изложены конкретно и четко, что делает целесообразным их использование и внедрение в создание нового лекарственного средства для лечения туберкулеза легких.

Основные замечания по диссертационной работе

Считаю, что результаты исследования чрезмерно перегружены первичным материалом, в особенности, это касается фармакокинетических данных, что затрудняет восприятие работы. Представляется целесообразным часть первичных материалов, включая индивидуальные фармакокинетические кривые добровольцев, цифровые данные перенести в приложения, оставив в тексте усредненные данные с доверительными границами, что позволило бы быстрее и лучше оценить полученные результаты проведенного исследования.

Указанные замечания не носят принципиального значения и не снижают общей положительной оценки работы.

Заключение

Таким образом, диссертация Жиенбаевой Динары Дуйсенгазыевны «фармакокинетика, безопасность и переносимость нового лекарственного средства ФС-1» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержатся решение научной задачи по изучению фармакокинетики, безопасности и переносимости нового лекарственного средства с противотуберкулезной активностью на добровольцах, имеющей существенное значение для клинической фармакологии, что соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением

Правительства РФ от № 24.09.2013 г № 842 (в редакции Постановления
Правительства РФ от 21.04.2016 № №335), предъявляемым к кандидатским
диссертациям, а автор заслуживает присуждения искомой степени по
специальности 14.03.06 — фармакология, клиническая фармакология

Официальный оппонент, доктор медицинских наук, 14.03.06,
профессор, заведующий лабораторией
фармакокинетики ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»

125315 Москва, улица Балтийская дом 8

телефон 84956012157

адрес электронной почты

zherdevpharm@mail.ru



(подпись)

Жердев Владимир Павлович

Подпись В.П. Жердева заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии
имени В.В. Закусова»

кандидат биологических наук



В.А. Крайнева