

ОТЗЫВ

официального оппонента А.Н. Яворского на диссертационную работу Д.Д. Жиенбаевой «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 избранной темы диссертации

В XX веке на фоне бурного развития антибактериальной терапии были достигнуты значительные успехи в лечении многих инфекционных заболеваний, в том числе туберкулеза. Однако период быстрого роста положительных результатов применения химиотерапевтических лекарственных средств первой генерации для лечения туберкулеза оказался непродолжительным. Создание и внедрение в лечебную практику новых химиотерапевтических лекарственных средств замедлилось, а попытки оптимизации методик применения уже имевшихся на фармацевтическом рынке препаратов компенсировались прогрессивным ростом числа микроорганизмов-возбудителей резистентных к различным противомикробным средствам. Это явление отчетливо продемонстрировано результатами многоцентровых микробиологических исследований проведенных как в рамках систем здравоохранения отдельных стран, в том числе России и Казахстана, так и под эгидой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Поэтому борьба с туберкулезом заявлена Всемирной организацией здравоохранения как приоритетная задача, решение которой финансируется международным сообществом. В связи с вышеизложенным, тему диссертационного исследования Д.Д. Жиенбаевой, посвященной решению задачи изыскания новых химиотерапевтических лекарственных средств для лечения туберкулеза следует признать актуальной.

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

Диссертационная работа является большим клиническим исследованием в котором проведен скрининг 826 добровольцев, из них 104 участника включены в протокол исследования. Каждый из участников принимал новое лекарственное средство с антимикробным действием для лечения туберкулеза обозначенное лабораторным шифром ФС-1. Активными компонентами ФС-1 являются йод, калия йодид; вспомогательными компонентами являются: лития хлорид, натрия хлорид, кальция хлорид, магния хлорид, карбогидраты, поливиниловый спирт, альбумин. Все участники исследования были распределены на 7 групп, каждая из которых соответствовала определенной дозе и кратности введения. Были получены данные фармакокинетических параметров ФС-1, данные динамики общего анализа крови, динамики биохимических показателей, динамики показателей гемостаза, динамика тиреоидных гормонов, изучение влияния на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, изучение влияния на сердечно-сосудистую систему.

Точно определены критерии включения и исключения для субъектов исследования. В работе использованы современные методы статистической обработки данных. Научные положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации обоснованы конкретными клиническими результатами, корректно сформулированы, логически вытекают из полученных результатов данного исследования и полностью соответствуют поставленным задачам и цели.

Следует подчеркнуть, что исследование было проведено в соответствии требованиями Good Clinical Practice (GCP E6) «Надлежащая клиническая практика», а протокол исследований был одобрен Центральной Комиссией по вопросам этики Республики Казахстан и локальной Комиссией по вопросам этики клинической базы «Центральная клиническая больница» Управления делами Президента Республики Казахстан, г. Алматы.

Таким образом, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе Жиенбаевой Д.Д., не вызывает сомнений.

Достоверность полученных результатов и новизна исследования

Степень достоверности результатов исследования определяется достаточным и репрезентативным объемом выборки субъектов наблюдения, включающим 104 здоровых добровольца, современной методологией и адекватными методами исследования и статистической обработкой полученных цифровых данных.

Автором использованы современные методики сбора и обработки исходной клинической информации. Обработка полученных данных проведена программой математической статистики SPSS Statistics 17.0.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы достоверными результатами исследования.

Результаты исследования обладают несомненной научной новизной.

Впервые изучены фармакокинетические показатели нового лекарственного средства ФС-1 у человека. При изучении фармакокинетики ФС-1 у добровольцев после его однократного приема в дозе 15 мг/кг установлено, что йодид-ион определяется в плазме крови на протяжении 48 часов. С тах йодида по экспериментальным данным регистрируется в районе 2 часов. При изучении кинетики выведения ФС-1 с мочой добровольцев установлено, что 80 – 100 % препарата выводиться в виде йодид-иона на протяжении 24-36 часов.

Впервые изучена переносимость нарастающих доз нового лекарственного средства ФС-1 при его однократном и многократном приеме, на основании чего определена переносимая (минимально токсическая) доза. Проведенными биохимическими исследованиями крови установлено, что ФС-1 в изучаемых дозах не оказывает токсического действия, не вызывает мезенхимального воспаления и цитолиза гепатоцитов, не нарушает белкового, углеводного и пигментного обмена, не оказывает негативного

влияния на функцию почек, не нарушает электролитного баланса и концентрацию кальция и магния.

Впервые изучены показатели безопасности нарастающих доз нового лекарственного средства ФС-1 при его однократном и многократном приеме, на основании чего были определены возможные (ожидаемые) побочные реакции. Из побочных и нежелательных явлений, расцениваемых как достоверные и вероятные критерии по определению причинно-следственной связи, у добровольцев наблюдалось повышение в крови панкреатической амилазы, отмечались симптомы отека слюнных желез (жжение, боль в проекции слюнных желез, сухость во рту), металлический привкус. При этом выявленные побочные и нежелательные явления при ежедневном приеме ФС-1 «металлический привкус, повышенная раздражительность, светобоязнь, быстрая утомляемость глаз, двоение в глазах, слезотечение» были единичными, не были связаны с повышением дозы и длительностью приема ФС-1. Достоверных различий между группами не выявлено, вышеуказанные побочные и нежелательные явления носили транзиторный характер и не имели связи с повышением дозы ФС-1, следовательно, по критериям ВОЗ, определения причинно-следственной взаимосвязи, обнаруженные нежелательные явления, отнесены к сомнительным. Побочные и нежелательные явления при многократном приеме ФС-1 в дозах 1,25; 2,0 (мг/кг массы тела) были незначительной выраженности, наблюдались у единичных испытуемых, не требовали отмены или изменения дозы ФС-1, поэтому степень переносимости ФС-1 оценена хорошей.

Значимость для науки и практики полученных данных

Результаты диссертационной работы имеют высокую практическую ценность как важный этап общего цикла клинических исследований нового химиотерапевтического лекарственного средства для лечения туберкулеза под лабораторным шифром ФС-1.

Проведенное исследование позволило оценить фармакокинетику, безопасность, переносимость нарастающих доз нового лекарственного средства ФС-1 при однократном и многократном применении и определить схему лечения. На основании проведенных исследований были определены оптимальная схема лечения и дозировки, которые были использованы на дальнейших этапах клинического изучения эффективности и безопасности лекарственного средства ФС-1 при применении в комплексном лечении туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью.

Характеризуя практическую значимость диссертационного исследования Д.Д. Жиенбаевой следует особо подчеркнуть, что препарат ФС-1 был зарегистрирован в Республике Казахстан в качестве лекарственного средства 8 апреля 2015 года, регистрационное удостоверение РК-ЛС-3 № 021305.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа построена по традиционному плану, изложена на 155 страницах машинописного текста и содержит разделы: введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов исследования, глав, посвященным результатом собственного исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, раздела с описание перспективы дальнейшего развития темы и списка литературы. Библиографический указатель содержит 187 источников, из них 38 на русском языке и 149 на иностранных языках. Работа содержит 59 рисунков, 60 таблиц, что способствует восприятию результатов читателем.

Цель исследования четко сформулирована, задачи соответствуют цели и успешно решены в ходе работы. Во введение автором подтверждена актуальность исследования, описана научная новизна полученных результатов и их прикладное значение.

В Главе 1 представлен подробный и конструктивный анализ данных литературы по теме диссертационной работы. Глава состоит из нескольких

подразделов, в которых описаны методология создания и внедрения новых лекарственных средств, фармакологическая характеристика йодсодержащих лекарственных средств, фармакокинетическая характеристика йодидов, побочные и нежелательные явления при применении йодсодержащих лекарственных средств. Таким образом, литературный обзор полностью раскрывает имеющуюся информацию по изучаемой проблеме, написан хорошим литературным языком и читается с интересом.

В Главе 2 автором четко описан дизайн исследования, описаны критерии включения и не включения добровольцев в исследование. Подробно рассмотрены научные методы исследования, использованные в диссертационной работе.

В Главе 3 подробно изложены результаты исследования. Текст написан единым планом, очень логично.

Подробно и наглядно представлены результаты определения показателей фармакокинетики при однократном и многократном приеме ФС-1 здоровыми добровольцами.

Представлены первичные данные по кинетике экскреции йодид-иона из мочи добровольцев после однократного приема препарата ФС-1 в различных дозах.

Изложены данные о влиянии лекарственного средства ФС-1 на общий анализ крови, биохимические показатели крови, показатели гемостаза. Оценено влияние ЛС ФС-1 на тиреоидные гормоны.

Представлены полученные инструментальными методами обследования результаты влияния препарата на состояние сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта.

Отдельный раздел посвящен описанию и оценке значимости выявленных побочных и нежелательных явлений при однократном приеме препарата.

Выводы и практические рекомендации диссертационной работы полностью соответствуют целям и задачам исследования, органично

вытекают из представленного фактического материала. В разделе перспективы дальнейшего развития темы диссертантом намечены возможные направления для продолжения исследования.

Автореферат полностью отражает содержание и основные положения диссертационной работы.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации в центральной печати опубликовано 12 научных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований. Опубликованные работы в полной мере отражают структуру, содержание, выводы и рекомендации диссертации.

Результаты диссертационного исследования также обсуждались научным сообществом в программе 2 профильных международных конференций.

Соответствие диссертации заявленной научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно следующим пунктам паспорта специальности:

4. Исследование взаимодействий между организмом и лекарственными средствами, изучение их фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция фармакологических параметров с биологических моделей на человека.

7. Исследование фармакокинетики лекарственных средств у здоровых добровольцев и пациентов.

14. Исследование нежелательного действия лекарственных средств, разработка методов их профилактики и коррекции.

Замечания, вопросы и предложения по содержанию и оформлению диссертации

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Положительно оценивая результаты квалификационной работы в целом, при знакомстве с текстом диссертации возникло замечание и ряд вопросов.

В качестве замечания следует отметить:

В списке литературы диссертации не обнаружено ссылки на опубликованную в 2017 году монографию «Теоретические и практические основы проведения исследований воспроизведенных лекарственных препаратов» (авторы А. Л. Хохлов, М. Рыска, В. Г. Кукес [и др.]; под ред. А. Л. Хохлова, Москва – Ярославль – Прага : ООО Фотолайф, 2017. — 227 с.

Ряд разделов этой монографии (работа с добровольцами, обеспечение качества фармакокинетических исследований и др.) имеют отношение к теме диссертации. Указание на эту монографию в данной работе было бы уместным.

В процессе изучения диссертации возникли следующие вопросы:

1. Как следует из представленной практической рекомендации № 2 диссертант на основе результатов собственных клинических исследований фармакокинетики и переносимости добровольцами различных доз лекарственного средства ФС-1 дает рекомендации по выбору дозы (1,25; 2,0 и 2,5 мг/кг массы тела) для проведения дальнейших исследований эффективности и безопасности препарата у больных туберкулезом. В клинической микробиологии для количественной оценки активности антибактериального препарата в отношении того или иного возбудителя применяется показатель – минимальная подавляющая концентрация (МПК). Это минимальная концентрация лекарственного вещества (веществ) в питательной среде, потенциально пригодной для жизни конкретного микроорганизма, при которой роста бактериальной культуры не происходит.

Есть ли сведения о величине показателя МПК для препарата ФС-1 в культуре микобактерий туберкулеза. Если это показатель известен, то насколько его величина коррелирует с рекомендованными диссертантом на основе собственных фармакокинетических данных дозами препарата ФС-1 для лечения больных туберкулезом

2. Судя по приведенным в диссертации данным, препарат ФС-1 относится к противомикробным препаратам для системного использования. Однако в диссертации нет сведений, к какому классу международной Анатомо-Терапевтической-Химической (АТХ) классификации относится препарат.

Сделанное замечание и заданные вопросы носят дискуссионный характер и не снижают общего положительного мнения о диссертационной работе.

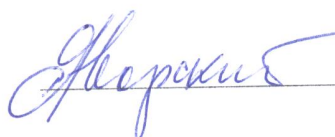
В целом диссертация содержит новые научные результаты и положения, выдвигаемые для публичной защиты и свидетельствует о личном вкладе автора диссертации в науку. Предложенные автором диссертации решения достаточно аргументированы и оценены по сравнению с другими известными решениями.

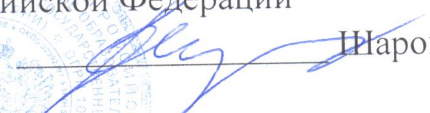
Заключение

Диссертационная работа Жиенбаевой Д.Д. «Фармакокинетика, безопасность и переносимость нового лекарственного средства ФС-1», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Кукеса В. Г. и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи - изучения фармакокинетики и переносимости нового лекарственного средства ФС-1 у здоровых добровольцев, имеющей значение для развития фармакологии и клинической фармакологии.

По актуальности темы, методическому уровню, новизне, теоретической и практической значимости результатов, выводов и рекомендаций диссертация соответствует критериям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Правительством Российской Федерации от 24.09.2013г. № 842 (в редакции постановления Правительства РФ №1024 от 28.08.2017 г.), предъявляемым к кандидатским диссертационным работам, а ее автор Жиенбаева Д.Д. заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – «фармакология, клиническая фармакология».

Официальный оппонент
Главный научный сотрудник
лаборатории экспериментальной биомедицины
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
"Пушкинский государственный естественно-научный институт"
Министерства образования и науки Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор
(14.03.06 – фармакология,
клиническая фармакология)

 Яворский Александр Николаевич

Подпись д.м.н., профессора Яворского А.Н. заверяю
Проректор по развитию
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
"Пушкинский государственный естественно-научный институт"
Министерства образования и науки Российской Федерации
доктор педагогических наук, профессор  Шаронин Ю.В.

Контактные данные
Адрес учреждения: 142290, Московская область, г. Пушкино, проспект Науки,
д.3. т. 8-496-773-24-58. 8-903-575-17-12
Электронная почта: yavorskij.a.n@genu-edu.ru, 200-31-11@mail.ru