

## ОТЗЫВ

*официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Ушаковой Елены Андреевны на диссертационную работу Лукиной Марии Владимировны, на тему «Фармакоэпидемиологические и фармакокинетические аспекты применения ванкомицина у больных кардиохирургического профиля с острым почечным повреждением», на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология*

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Актуальность диссертационной работы Лукиной М.В. обусловлена высокой частотой назначения ванкомицина пациентам кардиохирургического профиля, прежде всего, для лечения инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде, и в редких случаях для периоперационной профилактики инфекционных осложнений области хирургического вмешательства. Сложности назначения данного препарата определяются особенностями его фармакокинетики, высокой частотой развития острого почечного повреждения (ОПП) легкой и умеренной степени тяжести в послеоперационном периоде, наряду со сложностью дозирования и контроля эффективности и безопасности терапии.

Снижение выделительной функции почек является самостоятельным предиктором неэффективности проводимой антибиотикотерапии, роста нежелательных реакций (НР), антибиотиков, продления сроков госпитализации и увеличения летальности в данной группе пациентов. В ряде исследований показано, что даже незначительное нарушение выделительной функции почек приводит к изменению фармакокинетических и фармакодинамических параметров антбактериальных препаратов. Ванкомицин представляется одним из самых проблематичных препаратов в этом отношении.

Ванкомицин применяют в медицинской практике на протяжении более 6 десятилетий, однако сих пор полностью не определена взаимосвязь между его фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами, определяющая оптимальные режимы дозирования и введения у разных категорий пациентов и позволяющая достичь максимальной эффективности терапии при минимальном риске развития нефротоксических НР. Остается не до конца ясным механизм нефротоксичности ванкомицина, дискутируются факторы риска ее развития и даже вклад самого действующего вещества в развитие этой НР. Определение всех этих факторов имеет крайне важное значение не только с точки зрения клинической и экономической эффективности терапии, ее безопасности, но и для профилактики возникновения и

распространения антибиотикорезистентности к данному самому широко применяемому антибиотику для лечения грамположительных нозокомиальных инфекций. Все это определяет необходимость дальнейших исследований ванкомицина, в том числе у пациентов кардиохирургического профиля.

В диссертационном исследовании Лукиной М.В. проведено поэтапное изучение фармакоэпидемиологических и фармакокинетических особенностей назначения ванкомицина у пациентов кардиохирургического профиля с ОПП. Полученные данные могут служить основой для принятия решений при назначении ванкомицина пациентам кардиохирургического профиля с ОПП легкой и умеренной степени тяжести и разработке популяционной модели для ванкомицина в представленной популяции.

### **Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационное исследование выполнено на высоком научно-методическом уровне, в соответствии с принятыми этическими принципами. Методологические подходы, использованные автором, соответствуют поставленным задачам.

Обоснованность научных положений, выводов, практических рекомендаций, сформулированных автором, определяется размером выборки, достаточным для выявления статистических закономерностей, дизайном исследования (проспективной клинической и фармакокинетической частями), четко сформулированными критериями включения/невключения в исследование.

Методы исследования (фармакокинетическое и математическое моделирование) современны и полностью соответствуют поставленной цели и задачам.

Для анализа полученных данных использованы адекватные методы статистической обработки. Результаты интерпретированы и критически осмыслены на основании изучения отечественных и зарубежных работ. Положения, выносимые на защиту, обоснованы. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам, аргументированы, полностью основаны на результатах проведенных исследований.

Таким образом, достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений.

### **Научная новизна и достоверность исследования, полученных результатов**

В диссертационной работе показана высокая частота назначения ванкомицина для периоперационной профилактики и терапии инфекционных осложнений у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства, в том числе у пациентов с ОПП. Назначение ванкомицина не ассоциировалось с повышением частоты ОПП различной степени тяжести в послеоперационном периоде, однако показано влияние длительности

операции, объема кровопотери, значение фракции выброса и предоперационного уровня креатинина на частоту развития ОПП и инфекционных осложнений.

Проведена оценка параметров фармакокинетики ванкомицина и сравнение результатов фармакокинетического исследования с результатами математического моделирования. Автором доказана высокая вариабельность параметров фармакокинетики ванкомицина при стандартном режиме дозирования у пациентов кардиохирургического профиля. Доказана невозможность замены фармакокинетического исследования математическим моделирование у пациентов кардиохирургического профиля с ОПП.

Полученные результаты могут быть использованы при разработке подходов к индивидуализации терапии ванкомицина у пациентов кардиохирургического профиля.

### **Значимость для науки и практики полученных результатов**

Результаты фармакоэпидемиологического исследования продемонстрировали, что в РФ сохраняется высокая частота применения ванкомицина у пациентов кардиохирургического профиля. Для представленной когорты пациентов характерная высокая частота ОПП легкой и умеренной степени тяжести после оперативного вмешательства. Развитие данного состояния сопряжено с длительностью оперативного вмешательства, объемом кровопотери, предоперационным значением фракции выброса и уровня креатинина. Применение ванкомицина не приводило к увеличению частоты ОПП и его тяжести.

Полученные результаты фармакокинетического исследования свидетельствуют о высокой межиндивидуальной вариабельности параметров фармакокинетики ванкомицина при стандартном режиме дозирования, что вероятнее всего связано с особенностями самого препарата, динамикой процессов распределения и элиминации в представленной группе пациентов. Отличие результатов фармакокинетического исследования и математического моделирования свидетельствуют о невозможности применения математического моделирования у пациентов с ОПП после кардиохирургических вмешательств в связи с высоким риском неточности данной методики для расчета фармакокинетических параметров.

Результаты настоящего исследования могут стать основой для разработки индивидуализированных алгоритмов дозирования ванкомицина у пациентов кардиохирургического профиля с ОПП, а также использоваться в образовательном процессе в рамках подготовки специалистов по клинической фармакологии и хирургии.

Применение в практическом здравоохранении подобного алгоритма позволит повысить эффективность и безопасность применения ванкомицина.

Результаты настоящего исследования используются в образовательном процессе на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова г. Москвы.

### **Структура и содержание диссертации.**

Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста, иллюстрирована 26 рисунками, содержит 24 таблицы. Состоит из введения, обзора литературы, глав описания материалов и методов, собственных результатов и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 177 источников, из них 19 отечественных и 158 зарубежных.

Во введении автором обоснована актуальность темы исследования, четко сформулированы его цель и задачи, описана научная новизна полученных результатов, их прикладное значение. В обзоре литературы автор представляет актуальные данные о подходах к назначению ванкомицина пациентам хирургического профиля; частоте встречаемости ОПП, влиянии ОПП на параметры фармакокинетики большинства антибактериальных препаратов. Описаны существующие подходы к дозированию ванкомицина и методам оценки параметров эффективности и безопасности. Сделан акцент на отсутствии данных о влиянии ОПП на фармакокинетические параметры ванкомицина, возможности внедрения математического моделирования в клиническую практику и точность данных методик.

В главе «Материалы и методы» описан дизайн исследования, методика отбора пациентов и проведения фармакокинетического этапа исследования, критерии включения и невключения, клиническая характеристика пациентов. Подробно рассмотрены использованные в работе методы.

Результаты собственных исследований последовательно изложены в соответствии с поставленными задачами. При статистическом анализе использованы адекватные задачам исследования методы обработки данных.

В заключении обобщены и проанализированы результаты собственного исследования. Выводы и рекомендации логично вытекают из содержания диссертации, соответствуют поставленным задачам, аргументированы и имеют научно-практическую значимость. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 4 статей – в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Опубликованные работы полностью отражают результаты исследования.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Замечания непринципиального характера преимущественно касаются оформления, а не содержания диссертационной работы – наличия опечаток, слитного написания слов, пунктуационных ошибок, плохо сформулированных фраз (например, «В группе с ОПП инфекционные осложнения развивались на  $4,5 \pm 2,5$  сутки, в группе без ОПП на  $5,86 \pm 3,74$ »), не всегда удачного применения терминов и оформления таблиц. Например, применение в русскоязычной транскрипции сленгового термина «гайдлан» вместо «руководство» или «рекомендации», дублирование в табл. 2.5 данных, изложенных в тексте. Табл. 2.4., с нашей точки зрения, следовало бы перенести из главы методов в главу собственных результатов. В главе 3 автор указывает, что, по данным корреляционного анализа не выявлено связи между частотой ОПП и назначением препаратов различных фармакологических групп, например, НПВС, ИАПФ, петлевых диуретиков, однако не приводит данные о том, какая часть пациентов получали эти препараты. В диссертации представлен список аббревиатур, однако в тексте они используются вперемешку с несокращенным написанием соответствующих терминов. Автор неправильно указывает число зарубежных библиографических источников, использованных в работе (177-19=158, а не 161).

При прочтении диссертации возник следующий вопрос: насколько, по мнению, автора, частота назначения ванкомицина с профилактической целью при кардиохирургических вмешательствах соответствует реальным потребностям пациентов и рациональна с точки зрения соотношения польза/риск с учетом риска возникновения антибиотикорезистентности?

Указанные замечания и вопросы ни в коей мере не снижают научной ценности и практического значения диссертационной работы Лукиной М.В..

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Лукиной Марии Владимировны, на тему «Фармакоэпидемиологические и фармакокинетические аспекты применения ванкомицина у больных кардиохирургического профиля с острым почечным повреждением», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Морозовой Татьяны Евгеньевны, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научно – практической задачи повышение эффективности и безопасности применения ванкомицина у пациентов кардиохирургического профиля с ОПП, что имеет существенное значение для фармакологии, клинической фармакологии и реальной клинической практики.

По своей актуальности, научно-практической значимости и новизне диссертационная работа Лукиной Марии Владимировны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

**Официальный оппонент**

д.м.н., профессор кафедры общей  
и клинической фармакологии  
ФГАОУ ВО «РУДН»  
(14.03.06-фармакология,  
клиническая фармакология)

Ушколова Елена Андреевна

Адрес 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.  
Телефон +7 (495) 434-70-27  
Email: [eushk@yandex.ru](mailto:eushk@yandex.ru)

Подпись д.м.н., профессора Е.А. Ушковой заверяю

Ученый секретарь Ученого совета

ФГАОУ ВО «Российский  
университет дружбы народов»,  
профессор

М.В. Савчин



04

2019г.