

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Жердева Владимира Павловича 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

Проведение фармакоэпидемиологических и фармакокинетических исследований в группе пациентов кардиохирургического профиля позволяет выявить особенности назначения отдельных групп антибактериальных препаратов (АБП) в рамках периоперационной профилактики терапии инфекционных осложнений и индивидуальные особенности пациента, которые могут влиять на параметры фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) антибиотика. Изменение параметров ФК может приводить, с одной стороны, к повышению концентрации АБП и развитию нежелательных побочных реакций (НПР), с другой стороны, возможно снижение концентрации до субтерапевтических значений, что может приводить к уменьшению клинической эффективности и последующему росту антибиотикорезистентности. Для пациентов кардиохирургического профиля характерна высокая частота назначения гликопептидного антибиотика ванкомицина в рамках периоперационной профилактики (ПАП) и терапии инфекционных осложнений в послеоперационном периоде. Ванкомицин – препарат с узким терапевтическим диапазоном, характеризуется высокой вариабельностью параметров фармакокинетики в различных группах пациентов, особенно у пациентов с нарушением функции почек, как острым, так и хроническим.

Данные исследований свидетельствуют о высоком риске изменения параметров ФК большинства АБП на фоне острых нарушений функции почек. Острые нарушения функции почек являются самостоятельным неблагоприятным предиктором не эффективности проводимой антибиотикотерапии (АБТ), роста НПР, ассоциированных с использованием АБП, продления сроков госпитализации и увеличения летальности в данной группе пациентов. Необходим анализ влияния ванкомицина на частоту развития и тяжесть острого почечного повреждения в раннем

послеоперационном периоде у пациентов кардиохирургического профиля, а также выявление других неблагоприятных предикторов острого почечного повреждения. Недостаточно освещена проблема оценки точности математических моделей для определения параметров ФК ванкомицина у пациентов с острым почечным повреждением и их сопоставление с результатами ФК исследований. Все вышеуказанное делает работу Лукиной М.В. несомненно актуальной.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений.

Диссертационное исследование выполнено на высоком научно-методическом уровне. Методологические и методические подходы, использованные автором, соответствуют решению поставленных задач.

При проведении исследования использовалось современное сертифицированное оборудование. При проведении ФК исследования образцы плазмы крови анализировали с использованием высокоэффективного жидкостного хроматографа Agilent 1260, оснащенном градиентным насосом, дегазатором, автосамплером и tandemным масс-селективным детектором Agilent 6460 (Agilent Technologies, США). Хроматографическое разделение проводили на колонке Zorbax Eclipse Plus-C18 2,1×50 мм, 1,8 мкм с предколонкой Zorbax Eclipse Plus C18 12,5×2,1 мм 1,8 мкм.

Математическое моделирование проводили с использованием компьютерной программы R 4.3.0. Расчеты проводили для однокомpartmentной модели с расчетом значений C_{peak} , C_{trough} и ПФК_{24} на основании уравнений «динамики». Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием современного программного обеспечения SPSS Statistics.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы достоверными результатами исследования. Достоверность подтверждена актом проверки первичного материала.

Научная новизна и достоверность исследования, полученных результатов

Новизна диссертационной работы состоит в том, что автором было проведено комплексное фармакоэпидемиологическое и фармакокинетическое изучение особенностей назначения ванкомицина пациентам кардиохирургического профиля с острым почечным

повреждением. Впервые было проведено комплексное изучение частоты встречаемости и факторов риска развития острых почечных повреждений (ОПП) у пациентов кардиохирургического профиля, структуры назначения АБП в рамках ПАП и АБТ инфекционных осложнений. Было продемонстрировано, что у пациентов кардиохирургического профиля с нарушением функции почек в раннем послеоперационном периоде имеет место высокая межиндивидуальная вариабельность параметров ФК ванкомицина, а также продемонстрирована неприменимость однокамерной математической модели для расчёта параметров ФК ванкомицина у пациентов с ОПП легкой и умеренной степени. В ходе исследования проведен анализ различных методик расчета и прогнозирования значений клиренса ванкомицина (Clvan).

Значимость для науки и практики полученных результатов

Проведенные исследования показали необходимость внедрения протоколов назначения ванкомицина пациентам кардиохирургического профиля в рамках ПАП и обязательного фармакокинетического мониторинга параметров ФК ванкомицина у пациентов с ОПП легкой и умеренной степени тяжести.

Полученные результаты могут послужить основой для создания популяционных моделей прогнозирования параметров ФК и разработки алгоритмов коррекции дозы ванкомицина у пациентов с различной тяжестью ОПП.

Результаты настоящего исследования могут стать основой для разработки алгоритмов персонализации применения ванкомицина в когорте пациентов кардиохирургического профиля, а также использоваться в образовательном процессе в рамках подготовки специалистов по профилю клиническая фармакология.

Оценка содержания диссертации

Общая характеристика – диссертационная работа состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 177 источников, в том числе 19 отечественных и 161 зарубежных авторов. Объем диссертации составляет 129 страниц машинописного текста. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 26 рисунками.

Следует отметить, что работа выполнена на высоком методическом уровне. Достоверность результатов исследования доказывается представленным материалом. Полученные результаты основаны на достаточном объеме

исследований. Для фармакоэпидемиологического исследования отобраны 576 пациента, для фармакокинетического и математического моделирования 61 пациент. Использовались современные методики сбора первичной информации и статистической обработки материала. Использованные методы исследования соответствуют целям и задачам диссертационного исследования.

Выводы и рекомендации логично вытекают из содержания диссертации, отражают поставленные задачи, научно аргументированы и имеют научно-практическую значимость.

Работа написана хорошим литературным языком, легко читается, хорошо иллюстрирована и заслуживает положительной оценки.

Основные положения исследования доложены на Всероссийских и Европейских конференциях и конгрессах.

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 4 статьи входят в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 2 из которых, также индексируются в Scopus, 1 тезисы в зарубежном издании.

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

При ознакомлении с диссертационной работой Лукиной М.В. возникло одно замечание. При использовании математического моделирования автором было получено, что однокамерная модель не очень хорошо описывает полученные экспериментальные ФК данные. Поэтому в выводах 3 и 4 этому можно было бы уделить меньше внимания, а основной акцент сделать на внемодельных ФК данных в сопоставлении с ФД характеристиками. Замечание не носит принципиального характера и не влияет на общую положительную оценку работы.

Заключение

Диссертационная работа Лукиной Марии Владимировны на тему «Фармакоэпидемиологические и фармакокинетические аспекты применения ванкомицина у больных кардиохирургического профиля с острым почечным повреждением», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, в котором решена актуальная задача по совершенствованию эффективности и безопасности применения ванкомицина у пациентов кардиохирургического профиля, имеющей важное значение для клинической медицины. По актуальности, научной новизне,

теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Лукиной Марии Владимировны на тему: «Фармакоэпидемиологические и фармакокинетические аспекты применения ванкомицина у больных кардиохирургического профиля с острым почечным повреждением» полностью соответствует всем требованиям п.9 Постановления 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

Заведующий лабораторией фармакокинетики
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»,
д.м.н., профессор (14.03.06 – фармакология,
клиническая фармакология),
заслуженный деятель науки РФ



Жердев Владимир Павлович

Адрес: 125315, г. Москва, Балтийская ул. 8
e-mail: zherdevpharm@mail.ru

Подпись профессора Жердева В.П. заверяю

Ученый секретарь
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»,
кандидат биологических наук



Крайнева В.А.

25 » 04 2019 г.