

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Ивжиц Марины Александровны на тему: «Терапевтический лекарственный мониторинг как инструмент повышения эффективности и безопасности противосудорожной терапии у недоношенных новорожденных», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы

Индивидуализация противосудорожной фармакотерапии является ключевым фактором повышения эффективности и безопасности лечения судорожных расстройств. Наиболее широко применяемым инструментом персонализации лекарственной терапии является терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ). Роль ТЛМ становится особенно значимой при лечении различных судорожных расстройств у особых категорий пациентов, к которым, безусловно, относятся дети в первые месяцы жизни. Особенно важно применять индивидуальный подход при лечении такого грозного неврологического нарушения, как неонатальные судороги у новорожденных детей. Для купирования неонатальных судорог применяются сильные антиконвульсанты, которые характеризуются узким терапевтическим индексом, сопряженным с высоким риском развития нежелательных лекарственных реакций. Это прежде всего фенобарбитал, вальпроевая кислота и леветирацетам. Несмотря на то, что указанные препараты достаточно давно применяются в мировой клинической практике, особенности их фармакокинетики у новорожденных в целом, и у недоношенных новорожденных в частности, остаются малоизученными. Таким образом, выбранная соискателем тема исследования представляется актуальной для практического здравоохранения.

Научно-практическая значимость

Автором впервые на российской популяции недоношенных новорожденных с неонатальными судорогами проведено исследование по изучению особенностей клинической фармакокинетики леветирацетама и вальпроевой кислоты. Было показано высокое значение вариабельности таких показателей как стационарные среднесуточные концентрации препаратов, кажущийся объем распределения, соотношение концентрация/доза. Оценён вклад интраиндивидуальной вариабельности, связанной с развитием органов и систем пациентов. С помощью методов фармакокинетического компьютерного моделирования, автором были выявлены наиболее значимые ковариаты для фармакокинетических параметров леветирацетама, в частности, показана корреляционная связь кажущегося объема

распределения и таких показателей, как почечная функция и индекс массы тела новорожденного. Однако было также отмечено, что регрессионная зависимость фармакокинетических параметров леветирацетама у недоношенных новорожденных от значений почечной функции и индекса массы тела позволяет описать лишь небольшую часть общего разброса значений, что свидетельствует в пользу значимости проведения индивидуальных измерений концентрационных значений леветирацетама у конкретных новорожденных пациентов. Важным результатом работы является выявление фармакокинетических межлекарственных взаимодействий у вальпроевой кислоты и антибиотика меропенема, который применяется для лечения инфекционных заболеваний у недоношенных новорожденных. На репрезентативной выборке новорожденных пациентов показано значительное снижение стационарных концентраций вальпроевой кислоты в период одновременного применения антибиотика меропенема. Полученные результаты обладают высокой практической значимостью, так как ранее, межлекарственное взаимодействие вальпроевой кислоты и меропенема у недоношенных новорожденных подробно не изучалось и характер этого взаимодействия был описан впервые. Показано снижение концентраций вальпроевой кислоты под влиянием меропенема до субтерапевтических значений с вариацией глубины снижения в широком диапазоне, что свидетельствует в пользу проведения лекарственного мониторинга для адекватной корректировки режима дозирования вальпроевой кислоты у недоношенных новорожденных.

Достоверность результатов исследований не вызывает сомнений, определяется четко выстроенным дизайном всех этапов исследования, подтверждается достаточной выборкой включенной группы – пациентов, корректным применением современных методов статистической обработки полученных результатов. На основе системного анализа полученных в ходе исследования данных, автором выданы практические рекомендации.

Выводы соответствуют цели и задачам исследования, обоснованы и ясно изложены. По результатам диссертационного исследования опубликовано 7 работ в том числе 2 работы в изданиях, индексируемых в международных базах данных Scopus/Web of Science. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

Заключение

Таким образом, на основании анализа автореферата можно сделать вывод, что диссертационное исследование Ивжиц Марины Александровны на тему: «Терапевтический лекарственный мониторинг как инструмент повышения эффективности и безопасности противосудорожной терапии у недоношенных новорожденных», выполненное под

руководством доктора биологических наук Бондаревой Ирины Борисовны, представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук специальности 3.3.6. фармакология, клиническая фармакология, полностью соответствует данной специальности и является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи по усовершенствованию способов индивидуализации фармакотерапии неонатальных судорог у недоношенных новорожденных, имеющей важное значение для практической неонатологии и детской неврологии.

Диссертационная работа Ивжиц Марины Александровны соответствует требованиям, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. в действующей редакции постановления Правительства РФ от 18.03.2023, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология. Отзыв составлен для предоставления в Диссертационный совет ПДС 0300.004 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

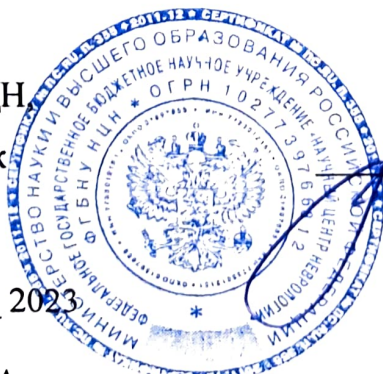
Кандидат биологических наук, старший научный
сотрудник отдела лабораторной диагностики
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Научный центр неврологии»



Абаимов Денис Александрович

Подпись к.б.н., с.н.с. Абаимова Д.А. заверяю

Учёный секретарь
Учёного совета ФГБНУ НЦН
кандидат медицинских наук



Сергеев Дмитрий Владимирович

Дата: « 29 » августа 2023

Сведения: Абаимов Денис Александрович, кандидат биологических наук по специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология. Почтовый адрес: 125367, г. Москва, ш. Волоколамское, д. 80. Тел. +8(495)490-21-05, Сайт: <http://www.neurology.ru>

ОТЗЫВ

на автореферат Ивжиц Марины Александровны на тему «Терапевтический лекарственный мониторинг как инструмент повышения эффективности и безопасности противосудорожной терапии у недоношенных новорожденных» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы исследования

Неонатальные судороги, частая проблема с которой сталкиваются неонатологи у недоношенных новорожденных. Проблема терапии судорожного синдрома осложняется как незрелостью многих органов и систем в этот период новорожденности, так и многообразием причин судорожного синдрома от водно-электролитных нарушений и недостатка витаминов, так и более серьезными состояниями такими как внутрижелудочковые кровоизлияния, гипоксически-ишемическое повреждение головного мозга. Судороги неонатального периода повышают смертность недоношенных детей, а также приводят к инвалидизации. Во всем мире ведутся поиски оптимального лечения неонатальных судорог. Специалистами неврологами и неонатологами разрабатываются и непрерывно совершенствуются подходы к выбору противосудорожной терапии, однако оптимальных подходов еще недостаточно, поэтому наблюдаются определенные трудности в лечении недоношенных детей в реальной практической практике.

Последние годы при терапии судорожного синдрома стали уделять внимание не только клинической эффективности применяемых препаратов, но и влиянию данных препаратов на формирование когнитивных функций ребенка в будущем. Все это связано с нейротоксичностью многих так называемых старых противосудорожных препаратов, поэтому все больше неонатологов и неврологов при терапии недоношенных детей отдают предпочтение

относительно безопасным и эффективным препаратами, таким как леветирацетам. Данный препарат привлекателен не только своей эффективностью как противосудорожный препарат, но и как препарат обладающий нейропротективным свойством, что является обнадеживающим свойством для врачей неонатологов и неврологов, а также обладая линейной фармакокинетикой, тканевым метаболизмом препарат не вступает в межлекарственные взаимодействия на уровне печеночного метаболизма. В связи с этим работа, посвященная изучению противоэпилептических препаратов таких как леветирацетам и вальпроевая кислота, применяемых у недоношенных и глубоко недоношенных новорожденных с использованием данных терапевтического лекарственного мониторинга, является весьма актуальной.

Научно-практическая значимость

Работа имеет высокую степень научной новизны. Цели и задачи четко сформулированы. Дизайн и методы исследования соответствуют цели и задачам. Работа выполнена на достаточном объеме клинического материала. Применены современные методы статистической обработки.

Впервые в Российской популяции недоношенных новорожденных проведено ФК моделирование по данным ТЛМ леветирацетама и вальпроевой кислоты. Оценены основные тенденции изменений ФК параметров у недоношенных и глубоко недоношенных новорожденных. Обоснована необходимость индивидуализации терапии неонатальных судорог леветирацетамом. Определены оптимальные и наиболее информативные временные интервалы взятия проб крови в ходе процедуры ТЛМ у недоношенных новорожденных с неонатальными судорогами.

Полученные результаты могут быть использованы для оптимизации противосудорожной терапии у недоношенных новорожденных в реальной клинической практике

Выводы и практические рекомендации сформулированы корректно и обосновано и являются логичным следствием проведенного исследования.

По результатам проведенного исследования опубликовано 7 печатных работ: 4 работы – в журналах, входящих в перечень РУДН/ВАК, и 3 опубликованные работы – в рецензируемых журналах, входящих в международную базу данных Scopus.

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

Заключение

Представленное диссертационное исследование Ивжиц М.А. на тему «Терапевтический лекарственный мониторинг как инструмент повышения эффективности и безопасности противосудорожной терапии у недоношенных новорожденных» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи по контролю индивидуальных и популяционных фармакокинетических параметров леветирацетама и вальпроевой кислоты на основе фармакокинетического (ФК) моделирования и данных терапевтического лекарственного мониторинга у недоношенных новорожденных с неонатальными судорогами, имеющей важное значение для практического применения в перинатальных центрах при проведении противосудорожной терапии

Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п.2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов»,

утвержденного Ученым советом РУДН протокол № 12 от 23.09.2019г., а её автор, Ивжиц Марина Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв составлен для представления в Диссертационный совет ПДС 0300.004 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

Доктор медицинских наук,
доцент кафедры неврологии, нейрохирургии
и медицинской генетики
лечебного факультета
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
(научная специальность 14.01.11 «Нервные болезни»)
Заведующая межкрупного отделения рассеянного склероза
ГБУЗ «ГКБ 24 ДЗМ»
Попова Екатерина Валериевна

Дата 28 08 2023 года

Подпись Поповой Е.В. заверяю



Индекс, почтовый адрес работы: 115522, Москва, ул. Писцовая, дом 10
Телефон: +7(495)685-17-94
E-mail: gkb24@zdrav.mos.ru

ОТЗЫВ

на автореферат Ивжиц Марины Александровны на тему «Терапевтический лекарственный мониторинг как инструмент повышения эффективности и безопасности противосудорожной терапии у недоношенных новорожденных» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность диссертационного исследования

В диссертационном исследовании Ивжиц М.А. «Терапевтический лекарственный мониторинг как инструмент повышения эффективности и безопасности противосудорожной терапии у недоношенных новорожденных» отражены новые подходы к персонализации терапии неонатальных судорог с использованием терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) на примере противосудорожных препаратов леветирацетам и вальпроевая кислота. Хотя такой подход обычно используется при оптимизации дозирования препаратами с узким терапевтическим диапазоном, все больше доказательств говорит о потенциальной пользе применения ТЛМ и для так называемых “новых” противосудорожных препаратов, эффективных и характеризующегося благоприятным профилем безопасности, как леветирацетам, в особых популяциях пациентов. Недоношенные новорожденные, безусловно, представляют такую особую популяцию в плане фармакокинетики. Фармакокинетические свойства леветирацетама достаточно хорошо изучены, но по-прежнему опубликовано небольшое количество работ об особенностях его фармакокинетического поведения у недоношенных новорожденных. Однако эти особенности необходимо учитывать при выборе режима дозирования недоношенным новорожденным, в частности сниженная почечная экскреция может приводить к большим периодам полувыведения таких препаратов, как леветирацетам, выводящихся в основном почечным путем. Особенности распределения препарата в организме недоношенных новорожденных по сравнению со взрослыми и детьми старшего возраста тоже должны приниматься во внимание. Наличие особенностей фармакокинетики у недоношенных новорожденных ставит перед неонатологом проблему оптимизации дозирования противосудорожных препаратов, поскольку

последствия нерациональной терапии могут отразиться на всей последующей жизни таких пациентов. В условиях выраженной межиндивидуальной вариабельности и значительной интраиндивидуальной вариабельности в этой особой популяции применение ТЛМ может помочь в индивидуализации режимов дозирования, в том числе, при лечении неонатальных судорог.

Таким образом, выбранная соискателем тема представляется актуальной для практического здравоохранения.

Научная и практическая значимость

В диссертационной работе Ивжиц М.А. впервые представлены результаты фармакокинетического анализа леветирацетама и вальпроевой кислоты по данным ТЛМ недоношенных новорожденных российской популяции." В работе описаны основные тенденции изменений ФК параметров в этой популяции, что может помочь в понимании и интерпретации результатов ТЛМ у таких пациентов.

В работе выявлены и количественно оценены на основе проведенного регрессионного анализа характеристики (ковариаты) пациента, способные значимо влиять на ФК-параметры леветирацетама у недоношенных новорожденных. Однако, как было показано в работе, такие регрессионные соотношения имеют крайне ограниченные возможности при индивидуализации терапии леветирацетамом у недоношенных новорожденных. Для многих пациентов на основе таких регрессионных соотношений не удастся адекватно предсказать индивидуальные значения фармакокинетических параметров, что значительно снижает качество прогноза значений концентрации у пациента.

Выраженная межиндивидуальная фармакокинетическая вариабельность, характерная для данной группы пациентов, может во многих случаях приводить к субтерапевтическим или токсическим концентрациям препарата в крови. Стремительные изменения фармакокинетики в процессе роста и развития пациента значительно усложняют задачу выбора режима дозирования. В диссертационном исследовании убедительно показано, что ТЛМ и фармакокинетическое моделирование на основе Байесовского подхода могут помочь оптимизировать дозирование для таких пациентов. Кроме того, в работе представлен подход к использованию крайне ограниченных данных ТЛМ для популяционного фармакокинетического

моделирования и получения информации о фармакокинетики препарата в изучаемой популяции пациентов.

Положения, выносимые на защиту и выводы, полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

Достоверность полученных результатов подтверждает большой объем данных, проведенная статистическая обработка основана на современных и корректных методах, широко используемых при проведении популяционных ФК исследований. Выводы соответствуют цели и задачам исследования, сформулированы практические рекомендации по совершенствованию процедуры ТЛМ леветирацетама и вальпроевой кислоты у недоношенных новорожденных. Кроме того, основные результаты опубликованы в рекомендованных научно-периодических изданиях, и доложены на научно-практических конференциях. По результатам диссертационного исследования опубликовано 7 работ, в том числе 3 в изданиях, индексированных в международных базах данных Scopus/WOS.

Принципиальных замечаний при прочтении автореферата не возникло.

Заключение

На основании анализа автореферата можно сделать вывод, что диссертационное исследование Ивжиц Марины Александровны на тему «Терапевтический лекарственный мониторинг как инструмент повышения эффективности и безопасности противосудорожной терапии у недоношенных новорожденных», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, полностью соответствует данной специальности и является законченной научно – квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи по индивидуализации дозирования леветирацетама и вальпроевой кислоты по данным ТЛМ на основе фармакокинетического моделирования при лечении неонатальных судорог у недоношенных новорожденных, имеющей важное значение для практической неонатологии.

Диссертационная работа Ивжиц Марины Александровны соответствует требованиям раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного

Ученым советом РУДН протокол № 12 от 23.09.2019г., а её автор, Ивжиц Марина Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв составлен для представления в Диссертационный совет ПДС 0300.004 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

Заведующий отделом педиатрии

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева»

д.м.н., профессор, академик РАН

Дата «18» августа 2023 года

Володин Николай Николаевич

Подпись академика РАН, профессора, доктора медицинских наук Володина Н.Н. заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук



Спиридонова Е.А.

Индекс, почтовый адрес работы: 117997 ул. Саморы Машела, д. 1,

г. Москва, ГСП7,

Телефон: +7 495 287 65 70

E-mail: info@fnkc.ru