

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, руководителя лаборатории фармакокинетики федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научный центр психического здоровья" Мирошниченко Игоря Ивановича на диссертацию Ивжиц М.А. 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

Судорожный припадок является наиболее распространенным и критическим неврологическим расстройством у новорожденных. Неонатальные судороги фактически являются разновидностью симптоматической эпилепсии с привязкой к периоду новорожденности. Распространенность составляет от 1 до 16 случаев на 1000 новорожденных, патология чаще встречается у мальчиков. Около 80% неонатальных припадков происходят на первой неделе жизни из-за различий и особых характеристик новорожденных по сравнению со старшими возрастными группами. У недоношенных детей частота встречаемости выше, а течение более тяжелое. Длительность судорог является предметом дискуссии. Международная лига против эпилепсии (LAE) определяет припадок как аномально развивающийся электрический сигнал с определенным началом и смещением; его продолжительность составляет примерно 10 секунд, и должна быть достаточной для обнаружения изменений в частоте сигнала, морфологии и разрешающей способности. Нозология не до конца изучена, при современной базе знаний причины около 10% случаев патологии остаются невыясненными.

В связи с этим актуальность поиска оптимального процесса лечения неонатальных судорог не вызывает сомнения. Препаратами первой линии, которые действуют через рецепторы ГАМК являются вальпроат, фенobarбитал и бензодиазепины. В качестве терапии второй линии применяют фенитоин или леветирацетам. В 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. Противосудорожное средство второго поколения леветирацетам привлекателен не только своей эффективностью, но и как препарат

обладающий нейропротективным свойством, что является обнадеживающим фактором для врачей неонатологов и неврологов. Препарат характеризуется линейностью фармакокинетики, выводится почками в неизменном виде. Цитохром P450 не задействован в метаболизме леветирацетама, но препарат частично метаболизируется эстеразой типа B в цельной крови. На данный момент взаимосвязь между концентрациями леветирацетама, фармакологической активностью, течением заболевания и побочными эффектами исследована недостаточно. В связи с этим работа, посвященная проведению ТЛМ леветирацетама и вальпроевой кислоты, ЛС, применяемых у недоношенных и глубоко недоношенных новорожденных, является весьма актуальной.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Работа основана на анализе данных клинического и лабораторного материала, включавшего 86 пациентов и 166 образцов ТЛМ. Использовали адекватные методы лабораторного и инструментального обследования. Проведен весьма качественный статистический анализ, что позволило получить принципиально новые данные:

- впервые в РФ проведено ФК моделирование по данным ТЛМ леветирацетама и вальпроевой кислоты у недоношенных и глубоко недоношенных новорожденных;
- индивидуализация терапии леветирацетамом и вальпроевой кислотой на основе регрессионных соотношений и ковариат пациента (масса тела, возраст, почечная функция) не в полной мере позволяет оценить ФК параметры в связи с высокой межиндивидуальной вариабельностью, что требует проведения хоть одной процедуры ТЛМ;
- минимальное количество процедур ТЛМ и проведение популяционного моделирования с учетом индивидуальных показателей массы, возраста, почечной функции, позволяет достоверно оценивать индивидуальные значения ФК параметров леветирацетама и вальпроевой кислоты, что свидетельствует в пользу применения ТЛМ для индивидуализации противосудорожной терапии у недоношенных новорожденных и фармакинетического моделирования для оптимизации режимов дозирования противосудорожной терапии;
- определены наиболее информативные и оптимальные временные промежутки взятия проб крови в ходе процедуры ТЛМ у недоношенных новорожденных;

- показана польза проведения ТЛМ при анализе потенциальных фармакокинетических взаимодействий (при совместном применении препаратов вальпроевой кислоты и меропенема).

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

Использованные современные методы сбора и обработки информации, продуманный дизайн исследования, использование современных методов лабораторного и инструментального обследования пациентов, достаточное число пациентов и процедур ТЛМ в сочетании с комплексным анализом полученных результатов с применением современных методов статистической обработки данных позволяет сделать заключение об обоснованности выдвигаемых научных положений, выводов и рекомендаций.

Ценность для науки и практики результатов работы

В работе оценены индивидуальные ФК параметры леветирацетама и вальпроевой кислоты у недоношенных и глубоко недоношенных новорожденных с НС на основе данных ТЛМ. Рассчитаны популяционные фармакокинетические модели, которые могут в дальнейшем использоваться в качестве априорного распределения для Байесовского подхода к индивидуализации по данным ТЛМ противосудорожной терапии леветирацетамом и вальпроевой кислотой новым пациентам из этой особой популяции. Показаны преимущества применения ТЛМ для персонализации противосудорожной терапии у недоношенных новорожденных, в связи с тем, что регрессионные соотношения на основе ковариат могут описать лишь небольшую часть общей ФК вариабельности. Продемонстрирована возможность использования данных ТЛМ у недоношенных новорожденных для анализа потенциальных ФК лекарственных взаимодействий при получении противосудорожной терапии на фоне лечения антибактериальными препаратами.

Полученные в исследовании результаты легли в основу разработанных рекомендаций по проведению процедуры ТЛМ леветирацетама и вальпроевой кислоты в реальной клинической практике у недоношенных новорожденных в перинатальном центре ГБУЗ ГKB 24 ДЗМ, а также используются в учебном процессе на кафедре общей и клинической фармакологии ФGAOY BO «Российский университет дружбы народов».

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

Положения и результаты работы опубликованы в 7 печатных работах: 4 работы – в журналах, входящих в Перечень РУДН/ВАК, и 3 опубликованных работ – в рецензируемых журналах, входящих в международную базу данных Scopus.

Общая характеристика работы

Диссертационное исследование Ивжиц М.А., выполненное по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, полностью соответствует данной дисциплине.

Работа выполнена в традиционном стиле, изложена на 141 странице машинописного текста, проиллюстрирована 12 рисунками, 24 таблицами, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов, их обсуждения, двух клинических примеров, заключения, выводов и практических рекомендаций, а также списка литературы включающего в себя 15 отечественных и 181 иностранного автора.

В главе «Введение» автором на профессиональном уровне с учетом современных научных данных изложена актуальность выбранной темы, сформулирована цель диссертационного исследования и соответствующие ей задачи.

«Обзор литературы» изложен на 36 страницах, написан хорошим литературным языком, полностью отражает состояние исследуемой проблемы. Привлекает стиль и контекст обзора: ничего лишнего; автор старается избегать пустословия. В обзоре с достаточной полнотой отражено современное состояние проблемы терапии неонатальных судорог у недоношенных новорожденных, описаны проблемы по разработке клинических рекомендаций по противосудорожной терапии у этой группы пациентов.

В главе «Материалы и методы» описаны критерии включения и исключения. У всех включенных в исследование недоношенных новорожденных диагноз неонатальных судорог был подтвержден ЭЭГ. Пробы крови брались по стратегии пик-спад (до и сразу после окончания инфузии).

В то же время следует отметить фрагментарное изложение методик количественного определения искомым анализом - леветирацетама и вальпроата.

Индивидуальные и популяционные ФК параметры леветирацетама и вальпроевой кислоты у недоношенных новорожденных были оценены на основе Байесовского подхода с помощью программы NPAG из программного обеспечения USC*PACK (Pmetrics).

Была создана база данных пациентов. Использованы адекватные методы статистического анализа, что позволило получить достоверные результаты.

В главе «Результаты и обсуждение» представлены и проанализированы данные, полученные во время проведения диссертационного исследования.

В исследование были включены 45 недоношенных новорожденных, получавших леветирацетам со следующими демографическими характеристиками: средний гестационный возраст – $27,5 \pm 2,5$ недель, среди них 22 (49%) пациентов – глубоко недоношенные с гестационным возрастом менее 28 недель; 18 пациентов (40%) были женского, а 27 (60%) – мужского пола и 41 пациент, получавший вальпроевую кислоту со следующими демографическими характеристиками: средний гестационный возраст – $29,4 \pm 3,3$ недель, среди них 13 (31,7%) пациентов – глубоко недоношенные с гестационным возрастом менее 28 недель; 20 пациентов (48,8%) были женского, а 21 (51,2%) пациент – мужского пола. Возможными причинами судорог: церебральная ишемия, гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, внутрижелудочковое кровоизлияние, субэпендимальное кровоизлияние. У большинства пациентов выявлены сопутствующие инфекционные заболевания (врожденные инфекции, пневмония, некротизирующий энтероколит). У недоношенных новорожденных, получавших леветирацетам, проведено 102 процедуры ТЛМ (203 измерения концентрации), у получавших вальпроевую кислоту – 64 процедуры ТЛМ (127 измерений концентрации).

Проанализированы концентрации противосудорожных препаратов (леветирацетам и вальпроевая кислота), измеренных в ходе ТЛМ в реальной клинической практике. Выявлена значительная межиндивидуальную ФК вариабельность. При проведении популяционного ФК моделирования выявлена значительную межиндивидуальную вариабельность ФК параметров леветирацетама и вальпроевой кислоты, что свидетельствует в пользу проведения ТЛМ у недоношенных новорожденных с целью персонализации противосудорожной терапии.

Выявлены статистически значимые ковариаты для основных ФК параметров леветирацетама у недоношенных новорожденных: для кажущегося объема распределения наиболее выраженные зависимости от массы тела пациента и постконцептуального возраста, для показателей выведения – от массы тела, показателя почечной функции и в большей степени от постконцептуального, чем от постнатального возраста пациента.

Отмечено снижение концентраций вальпроевой кислоты (в среднем на $72,7 \pm 12,3\%$ в период совместной антибактериальной терапии меропенемом. При завершении терапии меропенемом средние уровни вальпроевой кислоты постепенно возвращались к исходным значениям, что также говорит о

целесообразности проведения ТЛМ для соответствующей индивидуальной корректировки режима дозирования из-за потенциальных ФК взаимодействий.

Таким образом, в основной части Ивжиц М.А. проведены полученные результаты исследования, основанные на достаточном клиническом материале, включавшем 81 недоношенного новорожденного м неонатальными судорогами, которым проведено 166 процедур ТЛМ (330 измерений концентрации) противосудорожных препаратов.

В главе «Заключение» кратко и логично изложены полученные результаты, которые подробно анализируются автором, проводится их сопоставление с имеющимися литературными данными

«Выводы» и «Практические рекомендации» логично вытекают из результатов исследования, полностью соответствуют поставленным задачам.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат и представленные публикации полностью отражают основные положения диссертационного исследования.

Замечания по работе

- 1) Не указаны пределы количественного определения содержания леветирацетама и вальпроата в крови пациентов, а это важно для оценки соответствия полученных значений концентрации терапевтическому диапазону.
- 2) Не приведен объем крови отбираемого у пациентов при ТЛМ столь уязвимой категории как новорожденные.

Высказанные замечания не имеют принципиального характера и не влияют на положительную оценку диссертационной работы.

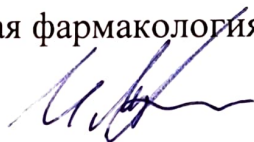
Заключение

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 разработке и внедрению методики терапевтического лекарственного мониторинга с целью повышения эффективности противосудорожной терапии в особой группе пациентов-недоношенных новорожденных, что имеет важное значение для клинической фармакологии.

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.

«2» август 2023 года

Официальный оппонент
заведующий лабораторией фармакокинетики
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»,
доктор медицинских наук
(14.03.06. Фармакология, клиническая фармакология)



Мирошниченко И.И.

Подпись Мирошниченко И.И. заверяю

Заместитель директора

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»

кандидат медицинских наук



Копейко Г.И.

Индекс, почтовый адрес работы: 115522, Каширское ш, 34

Телефон: +7(495)109-03-93

E-mail: pol-ncpz@ncpz.ru