

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора кафедры неонатологии факультета дополнительного профессионального образования федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Дегтяревой Марии Григорьевны на диссертационную работу Ивжиц Марины Александровны «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

Проблема диагностики и терапии судорог у новорожденных детей, как одного из urgentных состояний в неонатологии, остается в центре клинических и экспериментальных исследований на протяжении многих десятков лет, и несмотря на совершенствование имеющихся и разработку новых терапевтических стратегий и фармакологических агентов, не теряет медицинской и социальной значимости. В отечественной клинической практике проблема усугубляется отсутствием до настоящего времени доступа к рекомендованным парентеральным формам препаратов первой линии терапии неонатальных судорог (НС), фенобарбиталу и фенитоину. В этих условиях на протяжении последних 20-ти лет у новорожденных стали достаточно часто и без должного контроля применяться препараты вальпроевой кислоты, обладающие как рядом положительных характеристик, так и широким спектром возможных неблагоприятных эффектов. Залогом успешности и/или минимизации рисков неблагоприятных эффектов применения противосудорожных препаратов у пациентов любых возрастных категорий, и особенно, новорожденных детей, является максимально точное определение оптимальной дозы и режима введения препарата, однако имеющиеся в настоящее время в арсенале клиницистов методы энцефалографического контроля эффективности терапии и оценки концентрации препарата в сыворотке крови, к сожалению, не являются рутинной практикой в неонатологии. Кроме того, данная категория пациентов имеет большое количество анатомо-физиологических особенностей органов и систем, а также коморбидных состояний перинатального периода, потенциально оказывающих существенное влияние на фармакокинетику и фармадинамику вводимых препаратов. В этом контексте, поиск инструментов контроля эффективности и безопасности противосудорожной терапии у новорожденных, особенно, глубоко недоношенных детей,

составляет ключевую клиническую задачу, которая могла бы быть решена с применением терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ).

В России опубликован ряд исследований, обобщающих опыт применения различных противосудорожных препаратов, в том числе леветирацетама и вальпроевой кислоты, у новорожденных, но фармакокинетические исследования леветирацетама и вальпроевой кислоты у новорожденных и недоношенных новорожденных отсутствуют. Таким образом, работа Марины Александровны Ивжиц крайне актуальна.

Цель исследования ясно сформулирована и посвящена изучению индивидуальных и популяционных фармакокинетических параметров леветирацетама и вальпроевой кислоты на основе фармакокинетического моделирования и данных терапевтического лекарственного мониторинга у недоношенных новорожденных с неонатальными судорогами.

Поставленные автором задачи адекватны намеченной цели, раскрывают ее решение и полностью выполнены в ходе исследования.

В работе использован полный комплекс современных клинко-инструментальных методов обследования недоношенных новорожденных с неонатальными судорогами, проведен ТЛМ с количественным определением концентрации препаратов (леветирацетама и вальпроевой кислоты) в сыворотке крови в динамике с последующим расчетом популяционной фармакокинетической модели для персонализации режимов дозирования препаратов недоношенным новорожденным с неонатальными судорогами в клинической практике. Используемые методы диагностики, сбора и последующего математического анализа данных отвечают поставленным задачам.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Выявлены особенности фармакокинетики леветирацетама и вальпроевой кислоты в популяции недоношенных новорожденных, включая глубоконедоношенных новорожденных с ГВ менее 28 недель и экстремально низкой массой тела при рождении, по данным ТЛМ. Впервые научно обоснована необходимость индивидуального дозирования этих противосудорожных препаратов на основании ТЛМ, а также определены оптимальные и наиболее информативные интервалы для взятия проб ТЛМ в этой особой популяции пациентов.

Данные включенных в исследование недоношенных новорожденных позволили оценить основные тенденции изменений ФК параметров в этой особой популяции при применении методов математического моделирования, что может помочь в интерпретации результатов ТЛМ у таких пациентов.

Впервые было показано, что измерения концентрации противосудорожного препарата, полученные в ходе ТЛМ у недоношенных новорожденных, могут

использоваться для выявления средней в популяции и индивидуальной у пациента амплитуды изменений концентрации и ФК параметров у пациента при потенциальных ФК лекарственных взаимодействиях (на примере лечения вальпроевой кислотой при получении антибактериальной терапии меропенемом). Полученные результаты создают доказательную базу для оптимизации применения противосудорожных препаратов у новорожденных в целом, и в частности, служат веским аргументом в пользу ограничения использования вальпроатов в исследованной популяции.

Все вышеперечисленные результаты выполненного исследования имеют несомненную научную новизну и огромное практическое значение. Следует подчеркнуть, что для отечественной клинической практики работа с применением ТЛМ противосудорожных препаратов у новорожденных носит поистине пионерский характер.

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

Достаточный объем выборки (обследовано 86 недоношенных новорожденных с гестационным возрастом менее 32 недель) с диагнозом перинатального постгипоксического поражения ЦНС, четкая верификация диагноза неонатальных судорог с помощью многоканального ЭЭГ-мониторинга длительностью 1 час и более, обоснованный дизайн (одноцентровое ретроспективное исследование) с корректной группировкой пациентов с учетом поставленных задач, а также применение терапевтического лекарственного мониторинга, фармакокинетического моделирования и тщательная многоплановая математическая обработка полученных данных определяют достоверность полученных результатов, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных автором в диссертации.

Ценность для науки и практики результатов работы

Ценность работы несомненна и определяется тем вкладом, который полученные результаты вносят в понимание особенностей фармакокинетики противосудорожных препаратов у глубоко недоношенных детей в зависимости от гестационного и скорректированного возраста, массы тела, проводимой терапии, в том числе, антибактериальной.

Особый интерес представляет раздел работы, посвященный обоснованию индивидуального подхода к выбору режима дозирования левитерацетама, как одного из наиболее широко применяемого противосудорожного препарата у глубоко недоношенных новорожденных на основании популяционного фармакокинетического моделирования.

Самостоятельную ценность представляют полученные доказательства возможностей ТЛМ при определении потенциальных лекарственных взаимодействий, в том числе, нежелательных.

Таким образом, рассматриваемое исследование имеет как научное, так и большое клиническое значение.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По результатам проведенного исследования опубликовано 7 печатных работ, из них 4 – в журналах из перечня рецензируемых научных изданий РУДН/ВАК и 3 – в рецензируемых журналах, входящих в международную базу данных Scopus. Полученные данные также доложены на как на российском, так и зарубежном уровне.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Содержание автореферата лаконично и полно отражает содержание и соответствует основным положениям диссертации.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний по выполненной работе нет, имеющиеся незначительные недочеты в части описания клинических характеристик выборки пациентов носят, в основном, стилистический характер и несколько не умаляют значимости и достоинств диссертационного исследования.

Общая характеристика работы

Диссертация с интересом читается, написана хорошим языком, построена по классическому плану, состоит из введения трех глав, заключения, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, содержит 24 таблицы и 12 рисунков, изложена на 141 странице машинописного текста. Список литературы включает 15 источников отечественной, и 181 источник зарубежной литературы

Во введении автор отражает актуальность избранной темы, убедительно обосновывает направление собственных исследований, представляет цель и задачи диссертации.

Обзор литературы содержит анализ исторических и современных представлений о семиотике, диагностике и подходах к терапии судорог у новорожденных детей, освещает проблему изучения фармакокинетики в этой популяции пациентов, приводит сведения об анатомо-физиологических особенностях детей различного срока гестации, потенциально влияющие на фармакокинетику и фармакодинамику противосудорожных

препаратов в данной популяции. Отдельно подробно излагаются современные данные об использовании терапевтического лекарственного мониторинга для изучения фармакокинетики левитирацетама и препаратов вальпроевой кислоты у новорожденных, в том числе, для изучения потенциальных лекарственных взаимодействий для минимизации нежелательных реакций при проведении терапии. Обзор информативен и интересен.

В главе 2 подробно описана и обоснована методика проведенных автором исследований, отбора пациентов, забора проб для проведения ТЛМ и методика математической обработки полученных данных.

Глава 3 посвящена результатам собственных исследований и состоит из 8 разделов, последовательно рассматривающих характеристики исследуемой популяции недоношенных новорожденных, получавших терапию левитирацетамом и вальпроевой кислотой, оценку индивидуальных фармакокинетических параметров левитирацетама и вальпроатов у недоношенных новорожденных и популяционного моделирование фармакокинетики левитирацетама в популяции недоношенных новорожденных. Особый интерес представляют разделы, посвященные анализу нежелательных реакций при получении терапии вальпроевой кислотой в популяции глубоко недоношенных новорожденных. Клинические примеры использования ТЛМ для оптимизации противосудорожной терапии левитирацетамом являются несомненным украшением работы. Приведенные многоплановые сопоставления клинических и ТЛМ - данных с проведением математического анализа убеждают в достоверности полученных результатов и обоснованности сделанных выводов, положений, выносимых на защиту и практических рекомендаций. Обсуждение полученных результатов, отражает глубокое понимание автором исследуемой проблемы, свидетельствует о владении большим объемом современных научных знаний, и открывает перспективные направления для дальнейших исследований.

Заключение

Диссертационное исследование Ивжиц Марины Александровны 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 индивидуализации противосудорожной терапии у недоношенных новорожденных, имеющей важное значение для клинической педиатрии.

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.

28.07.2023

Официальный оппонент:
профессор кафедры неонатологии
факультета дополнительного
профессионального образования
федерального государственного
автономного образовательного учреждения
высшего образования "Российский
национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И.
Пирогова" Министерства здравоохранения
Российской Федерации, доктор
медицинских наук (14.01.08 – Педиатрия),
профессор



Дегтярева Мария Григорьевна

Подпись Дегтяревой М.Г. заверяю.

Ученый Секретарь

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Демина О.М.



117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1,
Телефон рабочий: +7(495)434-03-29, 7(916) 715-29-26,
e-mail: degtyareva_mg@rsmu.ru