

«УТВЕРЖДАЮ»

и.о. директора ФГБНУ



«НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»

доктор фармацевтических наук,

профессор

Дорофеев В.Л.

«15» августа 2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного научного учреждения «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» на диссертационную работу Ивжиц Марины Александровны на тему «Терапевтический лекарственный мониторинг как инструмент повышения эффективности и безопасности противосудорожной терапии у недоношенных новорожденных», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы исследования

В последние годы в связи с внедрением современных перинатальных технологий и использованием методов интенсивной терапии наблюдается тенденция к увеличению числа выживших недоношенных новорожденных, в том числе с низкой и экстремально низкой массой тела. Снижение смертности среди таких маловесных детей является важной практической проблемой неонатологов. Неонатальные судороги до настоящего времени продолжают оставаться одним из наиболее частых неврологических нарушений, и среди недоношенных новорожденных с неонатальными судорогами показатели смертности и уровень инвалидизации значительно возрастают. В этих условиях все большее значение приобретает повышение эффективности и безопасности фармакотерапии неонатальных судорог в этой популяции пациентов. Проблема лечения таких пациентов осложняется недостаточной изученностью особенностей противосудорожной терапии в

этой особой популяции. Ни один из лекарственных препаратов для лечения неонатальных судорог на сегодняшний день не имеет достаточной доказательной базы. В литературе практически отсутствуют результаты клинических исследований, демонстрирующих преимущества выбора определенного противосудорожного препарата в первой и последующих линиях терапии, а также обоснованные рекомендации по дозированию. Проведение контролируемых рандомизированных клинических исследований в этой популяции пациентов имеет ряд объективных практических, клинических и этических сложностей, при этом значительно возрастает роль информации, получаемой из популяционных фармакокинетических исследований. Однако имеющиеся в литературе малочисленные исследования фармакокинетики препаратов, применяющихся для лечения неонатальных судорог, включают лишь небольшое число недоношенных новорожденных.

Для недоношенных новорожденных характерна выраженная межиндивидуальная и интраиндивидуальная фармакокинетическая вариабельность, в том числе в связи с интенсивным созреванием органов и функций растущего организма. Однако скорость этих процессов может значительно варьировать у разных пациентов. Все эти факторы требуют индивидуализации проводимой терапии с возможностью своевременной корректировки дозирования в ходе терапии. Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) в сочетании с программным обеспечением и Байесовским подходом считается одним из эффективных методов персонализации режимов дозирования лекарственных препаратов в особых популяциях пациентов, характеризующихся высокой фармакокинетической вариабельностью. Если удастся подобрать относительно простую структурную модель для описания фармакокинетики препарата, популяционное моделирование позволяет описать распределение

фармакокинетических параметров этой модели по данным получения препарата в реальной клинической практике. Построенная таким образом популяционная фармакокинетическая модель необходима в качестве априорной информации для оценки индивидуальных значений фармакокинетических параметров и индивидуализации фармакотерапии на основе данных ТЛМ с помощью Байесовского подхода.

Оптимизация терапии неонатальных судорог у недоношенных новорожденных в плане выбора эффективного и безопасного режима дозирования является актуальной задачей практического здравоохранения с учетом необходимости снижения частоты долгосрочных неврологических нарушений и смертности в этой популяции пациентов.

Именно такому подходу персонализации дозирования препаратов при лечении неонатальных судорог на основе ТЛМ посвящено диссертационное исследование Ивжиц Марины Александровны, что определяет его высокую актуальность. Исходя из цели исследования, диссертантом сформулированы задачи исследования, успешному решению которых способствовал его адекватный объем и глубина проработки материала.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование Ивжиц М.А. обладает достаточно высокой степенью научной новизны.

В российской популяции недоношенных новорожденных впервые получены результаты популяционного фармакокинетического моделирования леветирацетама и вальпроевой кислоты при внутривенном введении по данным ТЛМ в реальной клинической практике. В отличие от опубликованных международных исследований особенностью ретроспективно проанализированных в работе данных является относительно большой размер выборки и возрастной состав включенных в

фармакокинетический анализ пациентов: результаты ТЛМ леветирацетама у 45 недоношенных новорожденных с неонатальными судорогами, из которых у 30 (67%) пациентов гестационный возраст не превышал 28 недель, а также результаты ТЛМ вальпроевой кислоты у 41 недоношенного новорожденного, среди них 20 (48,8%) пациентов – с гестационным возрастом не более 28 недель. Представленные обобщенные и индивидуальные данные о дозировании противосудорожных препаратов и об оцененных фармакокинетических параметрах в изучаемой популяции имеют важное научное значение. Популяционный фармакокинетический анализ продемонстрировал успешное использование крайне малого числа измерений ТЛМ для оценки индивидуальных значений фармакокинетических параметров леветирацетама и вальпроевой кислоты у недоношенных новорожденных, что особенно важно в этой популяции пациентов. Описание фармакокинетики изучаемых препаратов с помощью традиционной линейной однокамерной модели не противоречило имеющимся измерениям концентрации.

В работе впервые продемонстрировано низкое качество прогноза основных фармакокинетических параметров, а значит, и ограниченные возможности индивидуализации терапии леветирацетамом, у недоношенных новорожденных по оцененным регрессионным соотношениям фармакокинетических параметров от ковариат пациента (масса тела, гестационный, постконцептуальный, постнатальный возраст, почечная функция), что подчеркивает актуальность применения ТЛМ в этой особой популяции. В работе впервые в российской популяции продемонстрировано, что регрессионные соотношения на основе ковариат у недоношенных и глубоко недоношенных новорожденных с неонатальными судорогами могут описать лишь небольшую часть общей фармакокинетической вариабельности, что не позволяет подобрать оптимальный режим

дозирования большинству пациентов этой популяции на основе такого метода.

В качестве альтернативного подхода в работе продемонстрировано преимущество использования данных терапевтического лекарственного мониторинга для индивидуализации режимов дозирования изучаемых противосудорожных препаратов в этой особой популяции пациентов. В работе результаты внутренней валидации модели демонстрируют достаточно хорошее качество прогноза концентраций леветирацетама и вальпроевой кислоты у пациентов даже при 1-2 измерениях концентрации препарата в интервале дозирования в ходе процедуры ТЛМ. Для обоих изучаемых препаратов показатели качества прогноза были принципиально лучше при использовании оценок индивидуальных значений фармакокинетических параметров по сравнению с прогнозом на основе средних популяционных значений.

Значимость для науки и практики полученных результатов

В ходе популяционного фармакокинетического моделирования были статистически описаны распределения значений фармакокинетических параметров традиционных линейных однокамерных моделей леветирацетама и вальпроевой кислоты у недоношенных новорожденных, включая оценку межиндивидуальной вариабельности. Эти результаты могут быть полезны для понимания особенностей фармакокинетики этих противосудорожных препаратов в изучаемой популяции пациентов. Описанные в работе особенности фармакокинетики леветирацетама и вальпроевой кислоты в изучаемой популяции могут помочь в понимании результатов ТЛМ этих препаратов, наблюдаемых соотношений доза/концентрация, а также в своевременной корректировке режимов дозирования недоношенным и глубоко недоношенным новорожденным в клинической практике. В частности, представленные в работе зависимости

основных фармакокинетических параметров леветирацетама от постконцептуального возраста хорошо согласуются с литературными данными о показателях скорости развития органов и систем недоношенных новорожденных. Это может косвенно свидетельствовать о достоверности полученного в работе модельного описания фармакокинетики по данным ТЛМ.

Приведенные в работе клинические примеры иллюстрируют практические преимущества предложенного метода и помогают в интерпретации результатов ТЛМ леветирацетама и вальпроевой кислоты у недоношенных новорожденных.

В работе получены убедительные результаты и приведено обоснование проведения ТЛМ (даже одного измерения концентрации в интервале дозирования) в рамках рутинной клинической практики для индивидуализации фармакотерапии неонатальных судорог леветирацетамом и вальпроевой кислотой у недоношенных новорожденных.

Оцененные по данным ТЛМ популяционные фармакокинетические модели позволяют проводить индивидуализацию противосудорожной терапии леветирацетамом и вальпроевой кислотой недоношенным новорожденным. Они могут использоваться для оптимизации режимов дозирования «новым» пациентам популяции, что позволяет использовать описанный метод в реальной клинической практике.

Хотя размер выборки был недостаточен для проведения формальных статистических сравнений, данная работа описательно продемонстрировала клинически значимое снижение концентраций вальпроевой кислоты вплоть до субтерапевтических уровней, в среднем на 73%, при совместном применении вальпроевой кислоты и меропенема. Это лекарственное взаимодействие может с большой вероятностью привести к недостаточному контролю над судорогами у пациента. Хотя наличие такого лекарственного

взаимодействия известно, в работе была оценена амплитуда такого снижения и его разброс. Поскольку наблюдалась значительная межиндивидуальная вариабельность амплитуды снижения концентрации вальпроевой кислоты, было рекомендовано проводить индивидуальное изменение режима дозирования вальпроевой кислоты в этот период терапии по данным ТЛМ, чтобы избежать снижения эффективности и/или возникновения нежелательных явлений при “средних” корректировках.

В работе сформулированы практические рекомендации по проведению ТЛМ леветирацетама и вальпроевой кислоты у недоношенных новорожденных, которые используются в перинатальном центре в реальной клинической практике, а также используются в учебном процессе на кафедре общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Рекомендации по использованию результатов диссертационного исследования в полной мере отражены в разделе «Практические рекомендации». Результаты диссертационного исследования имеют большое значение для оптимизации процедуры ТЛМ и индивидуализации терапии неонатальных судорог в популяции недоношенных новорожденных. В отношении времени проведения процедуры ТЛМ в ходе терапии в работе сформулировано, что подход популяционного фармакокинетического моделирования не требует, чтобы ТЛМ начинался только после достижения стационарного распределения противосудорожного препарата, пробы крови могут браться в любой момент терапии, даже на фоне получения первой дозы препарата. Это является важным преимуществом метода, особенно в случае недоношенных новорожденных, поскольку из-за интенсивных и выраженных

фармакокинетических изменений у пациента стационарное распределение может вообще не достигаться.

В работе на основе D-оптимальной стратегии оценены оптимальные и наиболее информативные временные интервалы взятия проб крови в ходе процедуры ТЛМ леветирацетама и вальпроевой кислоты у недоношенных новорожденных. Эти моменты могут быть определены для каждого режима дозирования. Так в работе обосновывается оптимальное время взятия проб крови для режима дозирования с помощью внутривенной инфузии дважды в сутки: сразу после окончания введения и в конце интервала дозирования непосредственно перед следующим введением препарата. Для повышения точности прогноза после первой процедуры ТЛМ оцененные индивидуальные значения фармакокинетических параметров пациента могут быть использованы для расчета оптимальных моментов взятия проб крови для последующей процедуры ТЛМ этого пациента по приведенной в работе достаточно простой формуле.

Полученные результаты, выводы и рекомендации потенциально могут быть использованы в качестве систематизированного подхода по проведению ТЛМ у недоношенных новорожденных с неонатальными судорогами в клинической практике с целью персонализации противосудорожной терапии.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний к диссертационному исследованию Ивжиц Марины Александровны нет. Встречается незначительное число опечаток, однако это не влияет на положительную оценку работы.

Заключение

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 задачи фармакологии, клинической фармакологии – обоснования оптимизации режимов дозирования леветирацетама и вальпроевой кислоты с помощью ТЛМ в популяции недоношенных новорожденных с неонатальными судорогами, характеризующейся выраженными изменениями фармакокинетики, с целью повышения эффективности и безопасности противосудорожной терапии, что имеет значение для практического здравоохранения.

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

Отзыв подготовлен Жердевым Владимиром Павловичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим лабораторией фармакокинетики ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова».

Отзыв обсужден и одобрен на лабораторной конференции 15 августа 2023 года, протокол №2.

Председательствующий на заседании:

Жердев В.П., д.м.н., ~~профессор~~, заведующий лабораторией фармакокинетики

Подпись Жердева В.П. заверяю: начальник отдела кадров ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» Качалова С.М.

125315 Москва, Балтийская ул., д. 8.

Тел. +7 (499) 151 18 81, +7 (499)151 56 39, zakusovpharm@mail.ru

