

"УТВЕРЖДАЮ"

Первый проректор-  
проректор по научной работе РУДН  
доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН  
А.А. Костин



28.04.2023

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) на основании решения, принятого на заседании кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института "РУДН".

Диссертация «Терапевтический лекарственный мониторинг как инструмент повышения эффективности и безопасности противосудорожной терапии у недоношенных новорожденных» выполнена на кафедре общей и клинической фармакологии Медицинского института РУДН имени Патриса Лумумбы.

Ивжиц Марина Александровна 1977 года рождения, гражданка РФ, в 2002 году окончила Государственную Классическую Академию имени Маймонида по специальности «Лечебное дело».

В период с 2002 по 2004 год проходила обучение в клинической ординатуре по специальности «Терапия» на кафедре на кафедре факультетской терапии РГМУ им Пирогова.

С 2008 по 2009 прошла профессиональную переподготовку в ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет» по программе «Клиническая фармакология».

С 17.12.2019 по 16.12.2021 г. Была прикрепленным лицом кафедры общей и клинической фармакологии медицинского института для подготовки и защиты диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по направлению 3.3.6 - фармакология, клиническая фармакология.

В настоящее время работает в должности заведующего отделом клинической фармакологии в ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ»

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2020 году ФГАОУ ВО «РУДН».

Научный руководитель – Бондарева Ирина Борисовна, д.б.н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института РУДН.

Тема диссертационного исследования была утверждена на заседании Ученого Совета факультета (ВУЗ), протокол № 4 от 19 декабря 2019 года.

## **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертация Ивжиц Марины Александровны посвящена ретроспективному исследованию у 86 недоношенных новорожденных с неонатальными судорогами (НС), подтвержденными непрерывным ЭЭГ-мониторингом, получавших противосудорожную терапию леветирацетамом или вальпроевой кислотой. В работе проведено 166 процедур терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ). Проведен анализ полученных фармакокинетических данных: для отношений измеренная концентрация/доза наблюдалась значительная межиндивидуальная фармакокинетическая (ФК) вариабельность (CV от 54% до 75%). На основе популяционного ФК моделирования с помощью Байесовского подхода были идентифицированы распределения ФК параметров леветирацетама и вальпроевой кислоты в популяции недоношенных новорожденных с НС. У обоих препаратов выявлена высокая вариабельность ФК параметров (максимальные значения CV порядка 96-104%), из-за которой оцененные в работе регрессионные зависимости ФК параметров леветирацетама от ковариат (масса тела, гестационный, постконцептуальный, постнатальный возраст, почечная функция) позволили описать лишь незначительную часть общего разброса значений (не более 12% для общего клиренса). В работе продемонстрированы и обоснованы преимущества ТЛМ для оптимизации терапии неонатальных судорог (НС). Наблюдаемая интраиндивидуальная вариабельность ФК параметров у недоношенных новорожденных свидетельствует в пользу ТЛМ и ФК моделирования для персонализации терапии НС. На основе ФК моделирования в работе представлены практические рекомендации по оптимизации ТЛМ леветирацетама и вальпроевой кислоты у недоношенных новорожденных, даны практические рекомендации по практическому применению D-оптимальной стратегии взятия крови для процедуры ТЛМ.

Теоретические положения в диссертационной работе убедительно обоснованы. По теме исследования собран достаточно обширный материал, что является несомненным достоинством работы. Работа содержит совокупность новых научных результатов и положений, выдвигаемых для публичной защиты, обладает внутренним единством, выводы и предложения автора строго аргументированы.

### **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Личный вклад автора заключается в выполнении основного объема исследований, изложенных в диссертационной работе. Постановка задачи, фармакокинетический анализ и интерпретация данных ТЛМ выполнены при активном участии автора. Автор участвовал в подготовке публикаций по выполненной работе и в апробации полученных результатов исследования в виде научных докладов.

### **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Полученные результаты согласуются с ранее проведенными подобными исследованиями; собранные данные и полученные с помощью ФК моделирования оценки ФК параметров статистически проанализированы. Измерения концентрации противосудорожных препаратов в сыворотке крови проводились с использованием современных методик на сертифицированном оборудовании.

Представление результатов и апробация работы проведена на заседании кафедры общей и клинической фармакологии медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН» 16 ноября 2021 года. Основные положения диссертационной работы представлены на XXVI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» в докладе «Современные клинико-фармакологические подходы к повышению эффективности противосудорожной терапии у глубоко недоношенных новорожденных» (Москва, 2019), на II Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Безопасность фармакотерапии: Nolinocere!» в докладе «Особенности фармакокинетики и фармакодинамики противосудорожных препаратов у недоношенных новорожденных» (Казань, 2019), на Первом национальном Конгрессе с международным участием «Лабораторные технологии в репродуктивной медицине и неонатологии: от науки к практике» в докладе «Особенности терапевтического лекарственного мониторинга в неонатологии на примере препаратов вальпроевой кислоты и леветирацетама» (Москва, 2020), на ежегодной конференции по популяционному моделированию в Европе (Population Approach Group Europe, PAGE) в презентации «Популяционная фармакокинетика леветирацетама у недоношенных новорожденных с судорогами на основе данных терапевтического лекарственного мониторинга» (Стокгольм, июнь 2019), на VI Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Педиатрия и неонатология» (Москва, 2021).

### **Новизна результатов проведенных исследований**

В последнее время увеличилась выживаемость глубоконедоношенных новорожденных. Неонатальные судороги у подобной группы пациентов встречаются часто, однако клинических рекомендаций по противосудорожной терапии у недоношенных новорожденных практически нет. Это связано как с практическими, так и с этическими трудностями проведения больших рандомизированных исследований. Исследования выполненные у этой группы пациентов малочисленны, а результаты разнятся из-за различных дизайнов исследований, схем измерения концентрации, различных фармакокинетических моделей и, что очень важно, возрастных характеристик (гестационный и постнатальный возраст).

В данной работе проведено исследование фармакокинетики леветирацетама у недоношенных новорожденных. Впервые в Российской

практике получены данные о фармакокинетике леветирацетама у глубоко недоношенных новорожденных (гестационный возраст менее 28 недель). Представлены результаты ТЛМ леветирацетама у 45 недоношенных новорожденных, из них 30 (67%) имели гестационный возраст менее 28 недель. Также проведен ТЛМ вальпроевой кислоты у 41 недоношенного новорожденного, из них 20 (48.8%) имели гестационный возраст менее 28 недель.

В связи с высокой межиндивидуальной вариабельностью фармакокинетических параметров у недоношенных новорожденных обоснована ведущая роль ТЛМ для обеспечения эффективной и безопасной противосудорожной терапии у данной популяции пациентов.

### **Практическая значимость проведенных исследований**

Полученные данные по фармакокинетике леветирацетама у недоношенных новорожденных используются в реальной клинической практике в перинатальном центре ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ» (справка о внедрении от 21.09.2021). Рассчитанная в работе популяционная ФК модель и данные ТЛМ при назначении леветирацетама, позволяют индивидуализировать и своевременно корректировать противосудорожную терапию у недоношенных новорожденных (корректировка дозы, интервала дозирования, переход с внутривенного на пероральный прием леветирацетама в зависимости от гестационного возраста, массы тела и почечной функции недоношенным новорожденным с НС).

### **Ценность научных работ соискателя**

В публикациях Ивжиц Марины Александровны рассмотрены: этиологическая структура неонатальных судорог у недоношенных новорожденных, основные противосудорожные препараты, используемые в клинической практике, а также принципы рациональной фармакотерапии неонатальных судорог у новорожденных недоношенных.

Оценена важность применения терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) для индивидуализации режимов дозирования противосудорожных препаратов недоношенным новорожденным.

В публикациях, описывающих клинические случаи, подробно описаны неврологические заболевания пациентов, схемы фармакотерапии, тактика проведения терапевтического лекарственного мониторинга с последующей обработкой полученных данных. В работах также представлены клинические исходы терапии, оценена эффективность проводимой фармакотерапии с возможностью дальнейшей коррекции проводимой противосудорожной терапии с применением ТЛМ.

**Соответствие пунктам паспорта научной специальности**  
Научные положения диссертационной работы соответствуют паспорту специальности 3.3.6 - фармакология, клиническая фармакология.

**Полнота изложения материалов диссертации в работах,  
опубликованных соискателем**

По теме исследования опубликовано 7 печатных работ, из них 4 работы – в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК Минобрнауки РФ/ Перечень, рекомендованный Ученым советом РУДН, 3 работы – в рецензируемых журналах, индексируемых в международных базах данных: WoS, Scopus и др. 1 – в материалах Международных конференций

Текст диссертации был проверен на использование заимствованного материала без ссылки на авторов и источники заимствования. После исключения всех корректных совпадений иных заимствований не обнаружено. Полная проверка на оригинальность показала, что оригинальный текст, с учетом корректных заимствований составляет 87,19%, таким образом диссертация признана оригинальной.

Диссертационная работа Ивжиц Марины Александровны рекомендуется к публичной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. – фармакология, клиническая фармакология.

Заключение принято на заседании кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института РУДН.

Присутствовало на заседании 15 чел.

Результаты голосования: «за» – 15 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 0300-21-08/3 от 16.10.2021 г.

Председательствующий на заседании:  
заведующий кафедрой общей  
и клинической фармакологии  
Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН,  
доктор медицинских наук, профессор

**С.К. Зырянов**

Подпись профессора Зырянова С.К. удостоверяю.  
Ученый секретарь Ученого совета  
Медицинского института РУДН  
к.фарм.н., доцент



**Т.В. Максимова**