

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Арчаковой Ольги Александровны на тему:
«Разработка аналитических подходов к проведению исследований
фармакокинетики препаратов лаптаконитина»,
представленной на соискание ученой степени кандидата
фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая
химия, фармакогнозия

Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из основных причин смертности во всем мире. Одно из ведущих мест среди патологий сердечно-сосудистой системы и их последствий занимают нарушения сердечного ритма. Наряду с широко применяемыми в медицинской практике синтетическими лекарственными препаратами (ЛП) для лечения аритмий, значительное место на фармацевтическом рынке занимают ЛП растительного происхождения, изготовленные на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС). Таким препаратом полученным из растений рода Аконит является лаптаконитина гидробромид и его метаболит N-дезацетиллаптаконитин, обладающие высокой антиаритмической активностью, которые играют важную роль в клинической практике для лечения желудочковой и наджелудочковой экстрасистолии, пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, пароксизмах трепетания и мерцания предсердий, пароксизмальной желудочковой тахикардии в случае отсутствия органических изменений миокарда.

Терапия нарушений ритма сердца с помощью антиаритмических препаратов, в частности препаратов лаптаконитина гидробромида, нередко сопровождается нежелательными явлениями связанные с аритмогенным действием. Поскольку фармакокинетика препаратов лаптаконитина изучена не в полной мере, то для обеспечения безопасности использования данных лекарственных средств возникает необходимость ее полноценного изучения.

В рецензируемых научных изданиях представлены немногочисленные методики определения лаптаконитина в биологических матрицах животных, аналитические диапазоны которых адаптированы для проведения доклинических исследований. При этом отсутствуют данные о совместном определении лаптаконитина и его активного метаболита N-дезацетиллаптаконитина в биологических матрицах человека, которые позволили бы надлежащим образом описать фармакокинетические параметры каждого из анализируемых веществ в рамках проведения клинических исследований препаратов лаптаконитина.

В этой связи актуальной является диссертационная работа Арчаковой Ольги Александровны, поскольку на основании результатов разработанной методики совместного определения лаппаконитина и N-дезацетиллаппаконитина в биологических матрицах методом ВЭЖХ-МС/МС были проведены клинические исследования фармакокинетики препарата Аллафорте, что позволит скорректировать режим его дозирования для обеспечения эффективной и безопасной терапии аритмий.

Автором впервые изучены биоаналитические аспекты исследования фармакокинетики антиаритмических лекарственных препаратов на основе лаппаконитина гидробромида, в том числе представлен подход к выбору биологической матрицы и аналитического диапазона для проведения данного исследования и для анализа веществ с ранее неизученной фармакокинетикой.

Также впервые был произведен расчет основных фармакокинетических параметров лаппаконитина и N-дезацетиллаппаконитина в рамках клинических испытаний лекарственных препаратов на основе лаппаконитина гидробромида.

В данной работе представлены подходы к разработке и валидации методики совместного определения лаппаконитина и его активного метаболита N-дезацетиллаппаконитина в биологических матрицах человека с использованием современных физико-химических методов анализа.

Экспериментальные исследования автором достаточно полно отражены в 8 научных работах, включая 2 статьи в журналах перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, которые включены в наукометрическую базу данных Scopus.

Результаты исследования и подходы к разработке внедрены в научно-практическую деятельность исследовательского центра ООО «ЦФА» (акт от 28 ноября 2023г.), результаты изучения фармакокинетики лекарственного препарата Аллафорте внесены в регистрационное досье фармацевтической компанией АО «Фармцентр ВИЛАР» (акт от 11 сентября 2023г.), методика определения лаппаконитина и его активного метаболита внедрена в учебный и научный процессы Южно-Казахстанской медицинской академии (акт от 22 декабря 2023г.) и ИЛ ЦККЛС ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (акт от 15 марта 2024 г.).

При ознакомлении с авторефератом возникли следующие вопросы:

1. Какие еще методы осаждения были использованы в ходе пропоподготовки биологических образцов?

2. Почему при разработке методики определения лаптаконитина и его активного метаболита N-дезацетиллаптаконитина выбрали метод ВЭЖХ-МС/МС, а не другие физико-химические методы?

Вопросы носят уточняющий характер и не влияют на положительное заключение по анализу автореферата.

В диссертации решена важная научная задача, состоящая в разработке методики совместного определения лаптаконитина и его активного метаболита N-дезацетиллаптаконитина в плазме крови и цельной крови человека с последующим определением фармакокинетических параметров, что позволит корректировать лечение препаратами при различных аритмиях. Судя по автореферату, диссертационная работа **Арчаковой Ольги Александровны** на тему *«Разработка аналитических подходов к проведению исследований фармакокинетики препаратов лаптаконитина»* является завершенным квалификационным научным исследованием, выполненным на актуальную тему на достаточно высоком уровне, обладает научной новизной и практической значимостью и соответствует требованиям п.9. «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. № 842 (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690, от 26.01.2023 г. № 101, от 18.03.2023 г. № 415, от 26.10.2023 г. № 1786, от 25.01.2024 г. № 62) предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Арчакова Ольга Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Доцент кафедры фармацевтической химии
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России,
кандидат фармацевтических наук
(14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия)

А.В. Лигостаев

16 мая 2024 г.

Почтовый адрес: 630091, Российская Федерация, Сибирский федеральный округ, Новосибирская обл., г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52.

Телефон: 8-913-931-03-81

e-mail: arbi.83@mail.ru

