

ОТЗЫВ
на автореферат кандидатской диссертации

Автор: АНИКЕЕВ Иван Сергеевич

Тема: Оптимизация технологий терапевтического лекарственного мониторинга с использованием метода «высушенной капли»,

представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

Одним из важнейших аспектов клинической фармакокинетики является терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ). Цель ТЛМ — определение оптимальных, индивидуальных режимов дозирования лекарственных средств (ЛС), оценка эффективности фармакотерапии, выявление возможных неблагоприятных побочных реакций и, соответственно, обеспечение «рационального применения ЛС». Основные посылки проведения мониторинга — узкий терапевтический диапазон ЛС, значительная межиндивидуальная вариабельность (изменчивость), межлекарственные взаимодействия при комбинированной терапии, частые случаи нарушения врачебных предписаний пациентами. В связи с этим проведение ТЛМ необходимо для лиц, страдающих заболеваниями, требующими постоянного приема лекарств (аутоиммунные расстройства, эпилепсия, психическое здоровье, сердечно-сосудистые заболевания, онкология), а также если пациенты находятся в особо уязвимом состоянии (новорожденные, недоношенные дети, пожилые, перенесшие трансплантацию, пациенты отделений интенсивной терапии). При проведении ТЛМ для количественного определения исследуемого ЛС и/или его метаболитов, как правило, используют в качестве биоматериала сыворотку/ плазму крови, получаемую из цельной крови, забранной путем стандартной венопункции. Однако во многих случаях данный способ забора биоматериала не является оптимальным, либо невыполним вовсе, что существенно ограничивает применение ТЛМ. В связи с этим все большее внимание уделяется менее инвазивным способам получения биоматериала (к которым можно отнести и технологию сухих пятен крови или «высушенной капли» (от англ. — Dried Blood Spots, DBS). Она получила распространение с 60-х годов прошлого столетия, когда полученные на фильтровальной бумаге сухие пятна крови новорожденных были успешно использованы для обнаружения наследственного заболевания фенилкетонурии. С этого времени началось развитие неонатального скрининга, а технология получила широкое распространение в медицинской диагностике и различного рода исследованиях. На сегодняшний день помимо выявления редких генетических заболеваний новорожденных технология получает широкое распространение в различных биоаналитических исследованиях, целью которых являются, к примеру, доклинические исследования лекарственных препаратов, их ТЛМ, токсикодинамика и токсикокинетика. Стоит отметить, «узкое место» технологии сухого пятна крови, а именно, такие специфические характеристики, как: влияние гематокрита, гомогенность капли крови, ее размер, тип/производитель бумаги для DBS могут повлиять на получаемый результат и требуют дополнительной валидации.

Учитывая все сказанное выше, актуальным является разработка соответствующих аналитических методик новой технологии для успешного проведения ТЛМ.

В диссертационной работе Аникеева И.С. были проведены следующие исследования и получены новые результаты:

1. Впервые разработана и валидирована методика количественного ВЭЖХ-МС/МС определения ивабрадина с использованием «высушенной капли крови» в качестве пробоподготовки с целью последующего фенотипирования СYP3A4 («ивабрадиновый тест») для проведения мониторинга изменения активности данного изофермента.
2. Впервые разработаны и валидированы методики количественного ВЭЖХ-МС/МС определения ЛС с узким терапевтическим диапазоном: эверолимуса, ванкомицина, пиперециллина с использованием «высушенной капли крови» в качестве пробоподготовки с целью последующего проведения ТЛМ в клинике, в частности, неонатологии.
3. При валидации разработанных методик впервые определены специфические характеристики для метода «высушенной капли крови» – гематокрит, гомогенность, объем капли крови, место выреза сухого пятна. Проведенная оценка специфических параметров валидации не показала влияние на результат анализа и соответствует критериям приемлемости.

Научная новизна и практическое значение работы очевидны. Впервые разработаны протоколы и даны практические рекомендации по использованию метода «высушенной капли крови» при проведении ТЛМ, для проведения фенотипирования в «ивабрадиновом тесте» пациентов, клинических испытаниях оригинальных ЛС и оценки биоэквивалентности дженериков.

Замечаний по автореферату нет.

В заключении хотелось бы подчеркнуть, что представленная диссертационная работа, выполненная под руководством академика РАН В.И. Петрова, по своему объему, актуальности, научной новизне и практической значимости, безусловно, отвечает требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор АНИКЕЕВ Иван Сергеевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности: 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология.

«10» мая 2024г.

Доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ,
заведующий лабораторией фармакокинетики
ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных
биомедицинских и фармацевтических технологий»

Жердев В.П.

Подпись Жердева В.П. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных
биомедицинских и фармацевтических технологий»
кандидат биологических наук



Васильева Е.В.