

## ОТЗЫВ

официального оппонента, академика РАН, Заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой фармакологии и биоинформатики Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России Спасова Александра Алексеевича на диссертацию Застрожина Михаила Сергеевича на тему: «Персонализация терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью на основе омиксных технологий», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология и 14.01.27 – наркология

### Актуальность темы исследования

По результатам исследований Всемирной организации здравоохранения число пациентов с алкогольной зависимостью составляет 8,6% среди мужчин и 1,7% среди женщин. Депрессивные расстройства в популяции больных с алкогольной зависимостью, встречаются в несколько раз чаще, чем в основной популяции. По данным исследований, у пациентов с алкогольной зависимостью отмечается также высокая частота встречаемости и других аффективных расстройств, например, тревожного расстройства – 42% и дистимии – 11%.

При этом, наличие аффективного расстройства ухудшает течение алкогольной зависимости. Алкогольная зависимость также ухудшает течение аффективного расстройства. Наличие аффективного расстройства снижает эффективность терапии алкогольной зависимости.

На сегодняшний день отмечается недостаточное число исследований по разработке программ терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью. При этом результаты испытаний данных разработок демонстрируют их низкую эффективность.

Антидепрессанты являются лекарствами выбора для пациентов с аффективными расстройствами. При этом терапия ими сопряжена с высоким

риском развитием нежелательных лекарственных реакций. По данным фармакоэпидемиологических исследований установлено, что почти 40% пациентов с аффективными расстройствами остаются фармакорезистентными к терапии антидепрессантами.

Бензодиазепиновые транквилизаторы применяется для лечения тревожных расстрой на этапе стабилизации ремиссии алкогольной зависимости, а также считаются «золотым» стандартом терапии синдрома отмены алкоголя. Несмотря на короткие курсы, терапия синдрома отмены алкоголя бензодиазепиновыми транквилизаторами сопряжена с высоким риском развития нежелательных реакций.

Таким образом, анализ результатов исследований демонстрирует наличие актуальной проблемы низкой эффективности и безопасности терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью, поэтому разработка персонализированного подход к терапии данной группы пациентов с целью снижения риска развития нежелательных реакций и фармакорезиситентности является актуальной задачей.

### **Научная новизна**

Автором доказано, что применение предложенных алгоритмов персонализации позволит снизить риск развития нежелательных лекарственных реакций и фармакорезистентности терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью.

Автором установлено, что эффективность и безопасность терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью флувоксамином и мirtазапином снижается у носителей минорного аллеля *CYP2D6\*4* (1846G>A, rs3892097), карбамазепином - *CYP3A5\*3* (6986A>G, rs77646) и *ABCB1\*6* (3435C>T, rs1045642). Эффективность терапии бромедгидрохлорфенилбнзодиазепином снижается у носителей минорного аллеля *CYP2C19\*17* (-806C>T, rs12248560) и *CYP3A5\*3* (6986A>G, rs77646), а носительство минорного аллеля *CYP2C19\*2* (681G>A, rs4244285) ухудшает профиль безопасности бромедгидрохлорфенилбнзодиазепина.

метаболическом отношении эндогенного субстрата пинолина и 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро- $\beta$ -карболина в моче, влияет на эффективность терапии флувоксамином аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью ( $r_s = -0,467, p < 0,05$ ), но не на безопасность ( $r_s = 0,173, p > 0,05$ ). Активность CYPD6 влияет как на эффективность терапии миртазапином аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью ( $r_s = -0,278, p < 0,05$ ), так и на ее безопасность ( $r_s = 0,274, p < 0,05$ ).

Автором показано, что эффективность терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью зависит от активности CYP3A, оцененной по метаболическому отношению эндогенного субстрата кортизола и 6- $\beta$ -гидрокортизола в моче ( $r_s = -0,399, p < 0,05$ ), но не безопасность ( $r_s = 0,04, p > 0,05$ ). Активность CYP3A влияет как на эффективность терапии карбамазепином аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью ( $r_s = -0,31, p < 0,05$ ), так и на его безопасность ( $r_s = -0,464, p < 0,05$ ).

Автором доказано отсутствие связи между уровнем экспрессии *CYP2C19*, оцененной по уровню плазменной концентрации микро-РНК *miR-34a*, и эффективностью терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином ( $r_s = 0,13, p > 0,05$ ), а также безопасностью терапии ( $r_s = -0,32, p > 0,05$ ).

Впервые показано, что использование системы поддержки принятия решений, основанной на фармакогеномных биомаркерах, позволяет повысить как эффективность терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью ( $p < 0,001$ ), так и ее безопасность ( $p < 0,001$ ).

Автором доказано, что носительство минорного аллеля по полиморфному маркеру *CYP3A5\*3* может приводить к повышению плазменной концентрации бромдигидрохлорфенилбензодиаземина в плазме крови ( $p = 0,042$ ), что подчеркивает влияние *CYP3A5\*3* на скорость элиминации бромдигидрохлорфенилбензодиаземина. Эффективность терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином у пациентов с алкогольной зависимостью на этапе лечения синдрома отмены алкоголя ниже у пациентов с

0,213,  $p > 0,05$ ). Это необходимо учитывать при назначении бромдигидрохлорфенилбензодиаземина пациентам с синдромом отмены алкоголя: пациентам с высокой активностью CYP3A необходимо назначать более высокие дозы бромдигидрохлорфенилбензодиаземина, чтобы снизить риск фармакорезистентности.

Впервые показано, что эффективность терапии у пациентов с алкогольной зависимостью на этапе лечения синдрома отмены алкоголя при назначении фармакотерапии с использованием фармакогенетической системы поддержки принятия решений, формирующей врачебные рекомендации по выбору лекарства и дозы на основе анализа омиксных биомаркеров, улучшается, как и профиль безопасности.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Соискателем сформулирована концепция персонализированного подхода к терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью. Предложено использование современных технологий, включающая комплексную оценку фармакогенетических (полиморфизмы генов *CYP2D6*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2C19*, *CYP2C9* и *ABCB1*) и фармакометаболических (активность *CYP2D6* и *CYP3A4*), а также фармакотранскриптомных (плазменные концентрации микро-РНК: *miR-27b* и *miR-34a*) биомаркеров с целью решения проблемы повышения эффективности и безопасности терапии антидепрессантами, бензодиазепинами и противосудорожными средствами аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью. Проведенное исследование позволяет осуществлять подбор лекарственной терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью на основе алгоритмов персонализации, включающих результаты фармакогенетического, фармакометаболического и фармакотранскриптомного исследований.

Доказана важность проведения фармакогенетического тестирования перед назначением психофармакотерапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью. По результатам исследования была разработана,

здравоохранения «Московский научно-практический центра наркологии Департамента здравоохранения города Москвы» «Система поддержки принятия решений» для оптимизации режима дозирования психофармакотерапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью с целью повышения ее эффективности и безопасности. Получены результаты проспективных испытаний преимущества использования фармакогенетических систем поддержки в терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью, в сравнении с эмпирическим подбором лекарств и их дозы. Результаты исследования включены в соответствующие разделы основной образовательной программы и используются в педагогическом процессе обучения ординаторов и клинических фармакологов, врачей психиатров, психиатров-наркологов в рамках циклов повышения квалификации на кафедре наркологии и кафедре клинической фармакологии и терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Обоснованность и достоверность полученных результатов**

Материалом работы явились данные изучения влияния биомаркеров на уровень равновесной концентрации, а также эффективность и безопасность терапии аффективных расстройств у 851 пациента с алкогольной зависимостью. Объем выборки является достаточным. Проведение подробного обследования, включающего оценку возрастной и социальной структуры патологии, особенностей клинической картины, данных общеклинических и современных, высокоинформативных лабораторных методов исследования в динамике, позволили диссертанту сформулировать положения, выводы и практические рекомендации, которые дают полное представление о концепции диссертации.

Основные положения диссертации были представлены на общероссийских и международных конференциях, по теме диссертации

рекомендованных ВАК Минобрнауки России (статей 38, тезисов 8, патентов 3). Из них 24 в журналах, индексируемых SCOPUS (статей 16, тезисов 8). Патенты РФ на изобретения: № 2017620614 от 15.06.2017, № 2017663565 от 07.12.2017, № 2717245 от 19.03.2020.

### **Структура и основное содержание работы**

Диссертация состоит из оглавления, введения, основной части (обзора литературы, материала и методов исследования, глав, отражающих результаты собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, насчитывающего 489 источников, в том числе 37 отечественных и 452 зарубежных публикаций. Работа изложена на 320 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 70 таблицами и 78 рисунками.

Во введении сформулированы актуальность проблемы, научная новизна исследования, цель и задачи работы, ее научная и практическая ценность.

Обзор литературы в авторском преломлении отражает представления об эпидемиология аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью, фармакоэпидемиологии психофармакотерапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью. Автор раскрывает проблему низкой эффективности и безопасности терапии таких пациентов и обсуждает возможность использования персонализированного подхода к назначению фармакотерапии на основе омиксных маркеров с целью снижения риска развития нежелательных реакций и фармакорезистентности. Диссертант отмечает недостаточное количество исследований, посвященных изучаемой проблеме, противоречивость имеющихся данных, что и послужило основанием для проведения настоящей работы.

Во второй главе (материалы и методы исследования) приводится описание наблюдавшихся больных, клинических и лабораторных методов исследования, а также применявшихся методов статистического анализа. С третьей по восьмую главу представлены результаты собственных исследований.

Третья глава посвящена выявлению фармакогеномных биомаркеров,

расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью. Показано существование статистически значимой разницы в значениях показателей эффективности и безопасности терапии у носителей различных генотипов по полиморфным маркерам *CYP2C19-806C>T(rs12248560)* и *CYP2D6 1846G>A(rs3892097)*.

В четвертой главе приводятся данные оценки влияния активности изофермента *CYP2D6*, которую оценивали с помощью метаболического отношения эндогенного субстрата пинолина и метаболита 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина в моче, на риск развития нежелательных лекарственных реакций и резистентности психофармакотерапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью

Пятая глава посвящена изучению влияния активности изоферментов подсемейства *CYP3A*, оцененной с помощью метаболического отношения эндогенного субстрата кортизола и метаболита 6-β-гидрокортизола в моче, на риск развития нежелательных лекарственных реакций и резистентности психофармакотерапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью.

В шестой главе описаны результаты изучения влияния биомаркеров на эффективность и безопасность психофармакотерапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью. Было продемонстрировано отсутствие корреляционных связей между плазменной концентрацией miR-34a и профилем эффективности и безопасности терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепаина, а также уровнем его равновесной концентрации в плазме крови.

Седьмая глава посвящена описанию разработки и результатов проспективного исследования по внедрению в клиническую практику системы поддержки принятия решений, основанной на фармакогеномных биомаркерах, с целью повышения эффективности и безопасности терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью. Было продемонстрировано, что использование фармакогенетической системы поддержки принятия решений повышает эффективность и безопасность терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью.

эффективность и безопасность терапии аффективных расстройств бромдигидрохлорфенилбензодиаземина у пациентов с алкогольной зависимостью на этапе лечения синдрома отмены. Было продемонстрировано статистически значимое влияние CYP3A5 6986A>G (rs776746) на эффективность и безопасность терапии пациентов с алкогольной зависимостью на этапе лечения синдрома отмены.

Девятая глава посвящена изучению взаимосвязи активности изоферментов цитохрома P450 с эффективностью и безопасностью терапии аффективных расстройств и уровнем равновесной концентрации бромдигидрохлорфенилбензодиаземина у пациентов с алкогольной зависимостью на этапе лечения синдрома отмены. Доказана связь между активностью CYP3A, профилем эффективности и безопасности, а также уровнем равновесной концентрации бромдигидрохлорфенилбензодиаземина у пациентов с алкогольной зависимостью на этапе лечения синдрома отмены.

В десятой главе описаны результаты исследования по разработке персонализированного подхода к назначению терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью на этапе лечения синдрома отмены и имплементация его в клинику с помощью фармакогенетической системы поддержки принятия решений. Показано, что использование фармакогенетической системы поддержки принятия решений позволяет повысить эффективность и безопасность терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью на этапе лечения синдрома отмены.

Далее, согласно дизайну исследования, приводится заключение по результатам полученных исследований, выводы, практические рекомендации.

Автореферат соответствует структуре и содержанию диссертации.

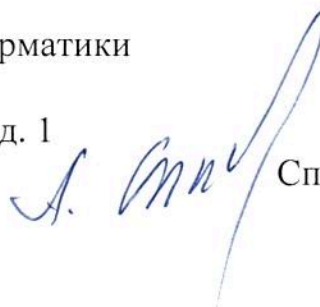
Принципиальных замечаний по диссертационному исследованию не имеется. Вместе с тем хотелось услышать ответ на вопрос о целесообразности проведения в данном исследовании фармакоэкономического анализа по использованию новой технологии контроля за эффективностью фармакотерапевтического воздействия, используемых в работе лекарственных средств, у лиц с алкогольной зависимостью

### Заключение

Диссертация Застрожина Михаила Сергеевича «Персонализация терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью на основе омиксных технологий», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) и 14.01.27 – Наркология (медицинские науки) является законченной научно-квалификационной работой, содержит решение крупной научной проблемы – разработка и внедрение персонализированного подхода к терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью на основе омиксных биомаркеров с целью повышения ее эффективности и безопасности. Диссертационная работа соответствует требованиям п.15 "Положения о присуждении ученых степеней Университета" утвержденного приказом ректора от 31.01.2020 года № 0094/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени по специальностям 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) и 14.01.27 – Наркология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ,  
 доктор медицинских наук, профессор,  
 заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики  
 ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России  
 (400131, г. Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1  
 Email: post@volgmed.ru, Тел.: (8442) 38-50-05)



Спасов А.А.

доктор медицинских наук  
 (шифр специальности  
 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология)

Подпись Академика РАН, Заслуженного деятеля науки РФ,  
 д.м.н., профессора А.А Спасова удостоверяю:  
 Ученый секретарь Ученого совета  
 ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России  
 доктор медицинских наук, профессор,  
 Заслуженный деятель науки РФ



Ворожобин А.А.