

## **ОТЗЫВ**

**Заведующего кафедрой клинической фармакологии и этики применения лекарств ЮНЕСКО ФГБОУ ВО Ярославского ГМУ Минздрава России, члена-корреспондента РАН, д.м.н., профессора Александра Леонидовича Хохлова (14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология) на автореферат диссертации Иващенко Дмитрия Владимировича «Персонализированный подход к фармакотерапии у подростков с эндогенным психотическим эпизодом», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология и 14.01.06 – психиатрия**

Изучение эффективности и безопасности фармакотерапии острого психотического эпизода в подростковой популяции является актуальным направлением. В последние годы фармакогенетические методы персонализации психофармакотерапии стали значительно доступнее. На этом фоне изучение контингентов высокого риска развития нежелательных реакций, к которым относятся подростки, является очень важным.

В результате диссертационной работы Иващенко Д.В. проведено крупное фармакоэпидемиологическое исследование безопасности фармакотерапии острого психотического эпизода на 450 законченных случаях. Использован метод глобальных триггеров, адаптированный для педиатрии, и это на сегодня признано самым результативным способом выявления нежелательных реакций. Также автором уместно использован другой клинико-фармакологический инструмент: Индекс рациональности фармакотерапии (MAI), позволяющий учитывать потенциально опасные комбинации лекарственных средств, применение лекарств «вне показаний». Фармакоэпидемиологическое исследование позволило установить клинические и демографические предикторы развития нежелательных реакций на фармакотерапию острого психотического эпизода у подростков. В то же время, очень интересной находкой является то, что применение

антипсихотиков «вне показаний» по возрастному признаку не увеличивало риск непереносимости терапии.

Проведенное проспективное клиническое фармакогенетическое исследование включало 101 подростка, госпитализированного с острым психотическим эпизодом. Автор оценил эффективность и безопасность фармакотерапии участников исследования при помощи адекватных и валидных инструментов. В результате были получены данные об ассоциации полиморфных вариантов *CYP2D6*\*4, \*10, *DRD3 rs324026*, *DRD3 rs6280*, *DRD4 rs1800955*, *HTR2A rs6313* и *ANKK1 rs7968606* с параметрами эффективности и безопасности фармакотерапии острого психотического эпизода у подростков.

Также автором установлено, что казавшийся перспективным полиморфный вариант *ZNF804A rs1344706* не продемонстрировал прогностической значимости эффективности и безопасности фармакотерапии острого психотического эпизода у подростков.

Проведенное исследование активности изоферментов *CYP2D6* и *CYP3A4/5* у подростков, принимающих психофармакотерапию по поводу острого психотического эпизода, является пионерским. Несмотря на достаточно скудные результаты, удалось выяснить, что активность *CYP2D6* является значимым предиктором нежелательных реакций на фармакотерапию. Полученные данные являются важными, поскольку вопрос сопоставимости активности изоферментов цитохрома P450 у детей и взрослых является дискуссионным. Автором показано, что полиморфные варианты одноименных генов значимо не ассоциировались с активностью *CYP2D6* и *CYP3A4/5*. Эта находка является парадоксальной, и ставит важный вопрос о прогностической значимости генотипирования *CYP2D6* и *CYP3A4/5* у подростков, что потребует выяснения в новых исследованиях.

Анализ проводился как стандартными методами непараметрической статистики, так и методами машинного обучения. В результате Иващенко Д.В. предложена прогностическая модель для повышения в первую очередь

безопасности фармакотерапии острого психотического эпизода у подростков. Понимается, при удовлетворительной переносимости опосредованно повышается и эффективность фармакотерапии. В модель автором включены полиморфные варианты генов, которые ассоциированы с увеличением риска развития нежелательных реакций. Предложены рекомендации для подбора фармакотерапии с учетом клинико-демографических и генетических характеристик пациента.

Несмотря на пока приблизительный характер алгоритма по подбору фармакотерапии на основе результатов фармакогенетического тестирования, это является важным шагом для области знаний. В мире пока не предложен алгоритм подбора психофармакотерапии для подростков с острым психотическим эпизодом, несмотря на внушительный объем проведенных исследований. Применение уже полученных нами данных на практике даст возможность повышать точность прогностических моделей.

Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне. Объем фактического материала является достаточным. Научные положения, выводы и рекомендации обоснованы, корректно сформулированы и логически вытекают из полученных результатов проведенного исследования, полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

Диссертационная работа Иващенко Дмитрия Владимировича на тему: «Персонализированный подход к фармакотерапии у подростков с эндогенным психотическим эпизодом» на соискание ученой степени доктора медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной крупной научной проблемы, имеющей важное народнохозяйственное значение - обоснован персонализированный подход к фармакотерапии подростков с острым психотическим эпизодом, повышающий эффективность и безопасность лечения, что соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном

государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Ивашенко Дмитрий Владимирович заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских по специальностям: 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, 14.01.06 – психиатрия

Заведующий кафедрой клинической фармакологии и этики применения лекарств ЮНЕСКО  
ФГБОУ ВО  
Ярославского ГМУ  
Минздрава России,  
члена-корреспондента РАН,  
д.м.н., профессора  
(14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология),  
профессор



А.Л. Хохлов

«05» марта 2022 г.

Подпись член-корр. РАН, д.м.н., профессора А.Л. Хохлова заверяю



150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5

Тел.: +7 (4852) 30-56-41

Адрес электронной почты:

rector@ysmu.ru