

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заместителя директора центра клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения РФ Журавлевой Марины Владимировны на диссертацию 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

Актуальность темы диссертации

Подбор эффективной и безопасной фармакотерапии при остром психотическом эпизоде является важной проблемой в психиатрической практике. В качестве основной терапии острого психотического эпизода у детей и взрослых рекомендованы антипсихотики.

Установлено, что до 80% детей при приеме антипсихотиков испытывают те или иные нежелательные реакции (НР). Примерно в 30% случаев фиксируются серьезные НР, которые приводят к смене терапии, удлинению госпитализации пациента. Наиболее распространенными НР при приеме антипсихотиков являются экстрапирамидные симптомы, метаболические расстройства, чрезмерная седация и падения. Подростки более чувствительны к антипсихотикам по сравнению со взрослыми с точки зрения переносимости.

В настоящее время нет отечественных данных о частоте и структуре НР у подростков с острым психотическим эпизодом, получающих лечение в условиях стационара. Зарубежные исследования в основном представлены анализом взрослого контингента, либо изучением безопасности антипсихотиков у детей с расстройствами аутистического спектра.

Проблемы безопасности фармакотерапии, в свою очередь, влияют на ее эффективность. Стоит отметить, что антипсихотики не приводят к ремиссии во всех случаях. В наиболее крупном на сегодня мета-анализе Leucht et al. (2017) минимальный ответ на антипсихотики отмечен у 51% пациентов с острым психотическим эпизодом, и только у 23% ответ расценен как существенный. По другим данным, фармакотерапия острого психотического эпизода приводит к улучшению у 80% пациентов, зато полная ремиссия вероятна лишь для 30%. В случае отмены поддерживающей терапии, риск рецидива в течение 2 лет почти 90%.

В связи с этим, важно развивать персонализированный подбор фармакотерапии. Персонализация при помощи фармакогенетического

тестирования доступна на сегодня во многих областях медицины. Существуют рекомендации по подбору некоторых антипсихотиков. Но наблюдается дефицит фармакогенетических исследований, проведенных среди подростков с острым психотическим эпизодом. Опубликованные к настоящему моменту фармакогенетические исследования подростков часто противоречат тем данным, что получены у взрослых пациентов с расстройствами шизофренического спектра. Это доказывает, что дети и подростки могут демонстрировать иные параметры чувствительности, а потому требуют дополнительного изучения.

При проведении фармакогенетических исследований также важно учитывать этнический фактор. Ранее не проводилось проспективных фармакогенетических исследований фармакотерапии подростков с острым психотическим эпизодом, проживающих на территории Российской Федерации. Локальные данные необходимы как для адаптации зарубежных алгоритмов персонализации, так и для разработки собственных. Стоит отметить, что отдельных алгоритмов персонализации антипсихотиков для подростков в мире не разработано.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа выполнена на современном научно-методическом уровне.

Автором проведено проспективное наблюдение 101 подростка, госпитализированного с острым психотическим эпизодом, а также проведено ретроспективное изучение 450 историй болезни. При оценке эффективности и безопасности фармакотерапии использованы шкалы, которые рекомендованы для этих целей в рамках научных исследований. Дизайн исследования подробно описан автором в соответствующем разделе диссертации.

Полученные результаты, выводы и практические рекомендации базируются на достаточном количестве повторных измерений, выполненных на сертифицированном оборудовании, имеющем свидетельства о поверке, достоверность исследований также подтверждается большим количеством табличного материала, хроматограммами и рисунками. Разработанные методики валидированы, полученные результаты статистически обработаны, согласно требованиям действующей нормативной документации.

Проработан достаточный объем литературных источников отечественных и иностранных авторов. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, обоснованы, достоверны и логично вытекают из полученных автором экспериментальных данных.

Оценка достоверности и новизны результатов исследования

Автор впервые при помощи метода глобальных триггеров получил наиболее

достоверную картину частоты и структуры НР при терапии острого психотического эпизода у подростков в условиях психиатрического стационара. НР встречались у 32% пациентов, которые получали фармакотерапию в условиях психиатрического стационара. При этом наиболее частыми нежелательными реакциями являлись антипсихотик-индуцированные экстрапирамидные симптомы (62,5%).

Автором был использован индекс рациональности фармакотерапии в качестве дополнительного фактора риска развития НР. Установлено, что наличие потенциально опасных межлекарственных взаимодействий категории “Major” увеличивает риск нежелательных реакций при проведении фармакотерапии подростков с острым психотическим эпизодом (ОШ=1.759 (95%ДИ 1.142-2.708) $p=0.01$).

Впервые проведен анализ назначений антипсихотиков «вне показаний» по возрастному признаку у подростков с острым психотическим эпизодом в России. В результате анализа установлено, что повышения риска развития НР в случае назначения антипсихотиков «вне показаний» не происходит ($p=0.982$).

При помощи методов машинного обучения были выявлены значимые клинические и демографические предикторы развития НР у подростков с острым психотическим эпизодом. Наибольший вклад вносят старший возраст (ОШ=1.143 (95%ДИ 1.029-1.271) $p=0.013$) и факт госпитализации впервые (ОШ=2.315 (95%ДИ 1.437-3.729) $p=0.001$). Наиболее высокий риск непереносимости фармакотерапии отмечен в возрасте 14 лет и старше, наименьший – в 12 лет.

Автором установлены причинно-следственные связи между клинико-демографическими и генетическими факторами риска и развитием неэффективности фармакотерапии и НР у подростков с острым психотическим эпизодом, проживающих на территории Российской Федерации.

Доказана значимость полиморфного варианта DRD2 rs1800497 как предиктора ранней эффективности фармакотерапии по степени снижения продуктивной симптоматики у подростков с острым психотическим эпизодом ($p=0,009$).

Показано, что носительство полиморфных вариантов DRD4 rs1800955 ($p=0,019$) и COMT rs4680 ($p=0,002$) ассоциировано с меньшей эффективностью фармакотерапии у подростков с острым психотическим эпизодом. Это указывает на перспективность изучения данных биомаркеров как предикторов фармакологической резистентности. Ранее полиморфный вариант COMT rs4680 не изучался в фармакогенетических исследованиях на контингенте подростков с острым психотическим эпизодом.

Автор впервые установил, что носительство полиморфных вариантов HTR2A rs6313, DRD3 rs324026 и DRD3 rs6280 ассоциируется со сниженным риском развития антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных симптомов.

Также автором было продемонстрировано, что носительство DRD4 rs1800955

и ANKS1B rs7968606 значимо ассоциировалось с повышением риска развития НР у подростков с острым психотическим эпизодом. Исследование полиморфного варианта ANKS1B rs7968606 среди подростков ранее не проводилось

Впервые изучена предиктивная роль полиморфного варианта ZNF804A rs1344706 для фармакотерапии острого психотического эпизода у подростков. Не было выявлено статистически значимых ассоциаций с эффективностью и безопасностью лечения.

Автор изучил влияние активности изоферментов CYP2D6 и CYP3A4/5 на эффективность и безопасность фармакотерапии острого психотического эпизода. Фенотипирование изоферментов проведено методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, на основе анализа отношения эндогенного субстрата изоферментов и метаболита в утренней моче пациентов. Это позволило наиболее объективно оценить активность изоферментов у подростков. Выявлено, что исходная активность изофермента CYP2D6 достоверно ниже у пациентов с нежелательными реакциями, развившимися на 14 день терапии. В частности, это касалось симптомов «Запор» ($p=0,014$), «Тремор» ($p=0,042$) и «Сонливость/седация» ($p=0,047$). Ассоциаций активности изофермента CYP3A4/5 с параметрами эффективности и безопасности фармакотерапии не выявлено.

На основе проведенного исследования автором впервые предложен алгоритм персонализированного подбора фармакотерапии острого психотического эпизода для подростков. Алгоритм включает оценку клинических, демографических и фармакогенетических параметров. Предлагается генотипировать следующие полиморфные варианты как продемонстрировавшие значимые ассоциации с риском развития НР: CYP2D6*4, *10, DRD3 rs324026 (аллель С), DRD3 rs6280 (аллель С), DRD4 rs1800955 (аллель Т), HTR2A rs6313 (генотип ТТ) и ANKS1B rs7968606 (аллель Т).

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Автором разработана научная идея персонализированного подхода к эффективному и безопасному назначению фармакотерапии у подростков с острым психотическим эпизодом на основе фармакогенетического тестирования и оценки активности изоферментов цитохрома Р-450.

Доказана значимость клинико-фармакологических инструментов (метод глобальных триггеров, индекс рациональности фармакотерапии) для повышения безопасности фармакотерапии острого психотического эпизода в условиях детского психиатрического стационара. Настоящие инструменты могут быть использованы не только для научных, но и для практических целей как мероприятия по повышению безопасности фармакотерапии в медицинской организации.

Предложены рекомендации для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии острого психотического эпизода у подростков на основе оценки

клинико-демографических сведений и результатов фармакогенетического тестирования. Автором разработан алгоритм, который может быть применен для повышения безопасности фармакотерапии острого психотического эпизода у подростков. Назначение более безопасной терапии повысит приверженность к лечению, что в свою очередь снизит риск рецидива психотического эпизода.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование Иващенко Д.В., включающее вопросы изучения фармакогенетических и фармакометаболических факторов эффективности и безопасности фармакотерапии подростков с острым психотическим эпизодом с целью разработки персонализированных подходов к повышению рациональности лечения соответствует формуле специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) и областям исследований: п. № 4 – «Исследование взаимодействий между организмом и лекарственными средствами, изучение их фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция фармакологических параметров с биологических моделей на человека»; п. № 14 – «Исследование нежелательного действия лекарственных средств, разработка методов их профилактики и коррекции»; п. № 16 – «Изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний путем проведения ретроспективных и проспективных фармакоэпидемиологических исследований»; п. № 18 – «Разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом их индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности)». Также диссертационное исследование соответствует формуле специальности 14.01.06 - Психиатрия (медицинские науки): п. № 3 – «Частная психиатрия»; п. № 4 – «Клиника, диагностика, терапия психических расстройств и реабилитация психически больных» и п. № 6 – «Эпидемиология психических заболеваний».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе:

- Научных статей, отражающих основные результаты диссертации – 13 статей, из них:
 - в изданиях из перечня Университета/ Перечня ВАК при Минобрнауки – 7 статей.
 - в изданиях, включенных в международные базы данных: Scopus – 6 статей.
 - обзорных статей – 2.

- материалы конференций – 1.

Результаты диссертационного исследования были представлены в виде устных и стендовых докладов на: 14-м Конгрессе Европейской Ассоциации клинических фармакологов и терапевтов (29 июня – 2 июля 2019 г., Стокгольм, Швеция); 32-м Конгрессе Европейской Коллегии Нейропсихофармакологии (7-10 сентября 2019 г., Копенгаген, Дания); IX Междисциплинарном научно-практическом конгрессе с международным участием «Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей» (31 октября – 1 ноября 2019 г., Москва); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Генетика и фармакогенетика психических заболеваний» (2-3 декабря 2019 г., Санкт-Петербург); 27-м Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (6-9 апреля 2020 г., Москва).

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационное исследование состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, шести глав собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 221 источник, одного приложения. Работа содержит 27 таблиц и 14 рисунков; в приложении содержится 42 таблицы. Диссертация изложена на 321 странице печатного текста.

Во введении отражена актуальность темы диссертационной работы, описаны цели и задачи исследования, выделены научная новизна и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава представляет собой подробный обзор отечественной и зарубежной литературы, в рамках которого автором всесторонне освещена проблема индивидуального подбора фармакотерапии острого психотического эпизода у подростков. Рассмотрены эпидемиология острого психотического эпизода, его этиология и патогенез. Уделено достаточно внимания вопросам прогноза пациентов, перенесших острый психотический эпизод. Обзор исчерпывающе излагает проблемы эффективности и безопасности применения антипсихотиков при остром психотическом эпизоде, в том числе у подростков. Автор описал метод глобальных триггеров – наиболее эффективный на сегодня клиничко-фармакологический способ выявления НР при анализе историй болезни. Цитированы наиболее значимые исследования, в которых применялся метод глобальных триггеров, в том числе его адаптированный для педиатрии вариант GAPPs. Приведены результаты исследований и мета-анализов по фармакогенетике эффективности и безопасности антипсихотиков у взрослых, лиц молодого возраста и подростков с острым психотическим эпизодом. Достаточно подробно освещены противоречия и недостатки проведенных на сегодня исследований, что и послужило основанием для проведения данной работы.

Во второй главе описан дизайн исследования, представлено описание методов оценки эффективности и безопасности фармакотерапии. В ретроспективном фармакоэпидемиологическом исследовании применялся метод глобальных триггеров для поиска НР. Автор создал лист триггеров для настоящего исследования на основе оригинального алгоритма GTT и его педиатрической модификации GAPPS. Использование триггеров обосновано и соответствует изучаемому контингенту. Далее были изложены детали проведения проспективного клинического фармакогенетического исследования. Подробно описаны критерии включения и исключения пациентов. Автор приводит все шкалы, которые использованы для оценки эффективности и безопасности фармакотерапии. Описаны использованные лабораторные методы: генотипирование, измерение активности изоферментов CYP2D6 и CYP3A4/5. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы SPSS Statistics 21.0.

Главы с третьей по шестую излагают полученные автором результаты.

В третьей главе изложены результаты фармакоэпидемиологического ретроспективного исследования безопасности антипсихотиков при остром психотическом эпизоде. Представлена частота и структура НР у подростков, получавших лечение острого психотического эпизода в условиях стационара. Выявление НР проведено при помощи метода глобальных триггеров. Для каждой истории болезни также оценивалась рациональность фармакотерапии при помощи специального инструмента – индекса рациональности фармакотерапии. Проведена оценка влияния клинических и демографических факторов на риск развития НР. При помощи методов машинного обучения установлено, что наиболее высокий риск НР наблюдается у подростков, госпитализированных впервые, в возрасте от 14 лет.

В четвертой главе представлены результаты проспективного фармакогенетического клинического исследования эффективности и безопасности фармакотерапии острого психотического эпизода в условиях психиатрического стационара. Автором получены многочисленные данные о значимых ассоциациях фармакокинетических и фармакодинамических генетических факторов со значениями шкал оценки тяжести психотической симптоматики и безопасности фармакотерапии. Показаны ассоциации полиморфных вариантов CYP2D6*4, *10, DRD3 rs324026, DRD3 rs6280, DRD4 rs1800955, HTR2A rs6313 и ANKS1B rs7968606 с параметрами безопасности фармакотерапии.

В пятой главе автором изложены результаты изучения ассоциаций активности изоферментов CYP2D6 и CYP3A4/5 с параметрами эффективности и безопасности фармакотерапии. Выявлено, что пациенты с ускоренным метаболизмом CYP2D6 отличались меньшей эффективностью фармакотерапии согласно корреляционному анализу значений психометрических шкал. В свою очередь, исходная активность изофермента CYP2D6 была достоверно ниже у

пациентов с НР «Запор» ($p=0.014$), «Тремор» ($p=0.042$) и «Сонливость/седация» ($p=0.047$).

В шестой главе автором представлен алгоритм персонализированного подбора фармакотерапии подросткам с острым психотическим эпизодом на основании анализа клинических, демографических и фармакогенетических факторов. Подросткам, госпитализированным впервые с острым психотическим эпизодом, в возрасте 14 лет и старше, рекомендовано проведение фармакогенетического тестирования как группы высокого риска развития НР. В случае выявления у пациента любого из генетических полиморфизмов - *CYP2D6**4, *10, *DRD3* rs324026 (аллель С), *DRD3* rs6280 (аллель С), *DRD4* rs1800955 (аллель Т), *HTR2A* rs6313 (генотип ТТ) и *ANKK1B* rs7968606 (аллель Т) – автором приведены рекомендации по снижению вероятности развития НР.

Все цифровые данные обработаны с использованием методов современной статистики и достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Работа написана хорошим литературным языком, наглядно иллюстрирована таблицами и рисунками, которые полностью представлены в приложении к диссертации. Представленная работа производит хорошее впечатление и не имеет принципиальных замечаний.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертации адекватно отражает основное содержание диссертационного исследования, полностью соответствует разделам, положениям и выводам диссертационной работы.

Замечания к диссертации

Принципиальных замечаний к содержанию диссертационной работы не имеется.

Заключение

Таким образом, 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

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 Иващенко Дмитрий Владимирович заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских по специальностям: 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, 14.01.06 – психиатрия.

Официальный оппонент:

заместитель директора центра
клинической фармакологии
ФГБУ «Научный центр экспертизы
средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения РФ
(127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2.
E-mail: general@expmed.ru,
Тел.: +7 (495) 625-43-48)



Журавлева М.В.

доктор медицинских наук,
профессор
(шифр специальности
14.03.06 — Фармакология, клиническая фармакология)

Подпись д.м.н., профессора Журавлевой М.В. заверяю
Ученый секретарь Ученого Совета
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России,
кандидат медицинских наук
(специальность 03.02.03 – микробиология)
старший научный сотрудник
« 03 » 02 2022 г



В.И. Климов