

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет имени акад. И.П. Павлова»



Министерства здравоохранения
Российской Федерации

академик РАН, д.м.н., профессор

Ю. С. Полушин

2020 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Застрожина Михаила Сергеевича на тему: «Персонализация терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью на основе омиксных технологий», представленной к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) и 14.01.27 – наркология (медицинские науки)

Актуальность темы выполненной работы и её связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности.

Рекуррентное депрессивное расстройство (РДР) по данным эпидемиологических исследований встречается у 6% мужчин и 15% женщин. Расстройства, соответствующие диагностическим критериям РДР по DSM-IV и DSM-V, в популяции больных с синдромом зависимости от алкоголя, встречаются в 2,3-3,7 раз чаще, чем в основной популяции, и по данным разных исследований могут достигать от 28% до 33% от числа пациентов с

синдромом зависимости от алкоголя. По данным других эпидемиологических исследований, у пациентов с алкогольной зависимостью наблюдается высокая частота встречаемости и других расстройств аффективного спектра (АР), например, тревожного расстройства (ТР) – 42,6%, дистимии – 11%. При этом наличие сопутствующего аффективного расстройства зачастую ухудшает клиническое течение синдрома зависимости от алкоголя. В свою очередь, алкогольная зависимость ухудшает течение АР. Наличие аффективного коморбидного расстройства также снижает эффективность терапии синдрома зависимости от алкоголя, что создает предпосылки к разработке двойных программ лечения.

На сегодняшний день количество исследований, посвященных таким разработкам, ограничено, а дизайн их не совершенен. По данным кокрейновского мета-анализа исследования, в которых демонстрируется высокая эффективность двойной терапии синдрома зависимости от алкоголя и АР имеют высокий уровень систематической ошибки, а также предвзятости со стороны исследователей. Тем не менее, существующий на сегодняшний день положительный опыт применения двойной терапии в лечении других коморбидных с алкогольной зависимостью психических расстройств, в частности, шизофрении, обсессивно-компульсивного расстройства, биполярного расстройства, посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), свидетельствует о возможности создания эффективной и безопасной двойной терапии синдрома зависимости от алкоголя и аффективных расстройств.

Несмотря на то, что антидепрессанты являются лекарствами выбора для лечения пациентов с аффективными расстройствами (АР), терапия ими нередко сопряжена с развитием нежелательных лекарственных реакций. Кроме того, по данным фармакоэпидемиологических исследований показано, что до 40% пациентов с АР остаются резистентными к стандартной терапии антидепрессантами. Терапия других АР, например, ТР (в частности,

бензодиазепиновыми транквилизаторами), или циклотимии также сопряжена с высоким риском развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР).

Кроме того, бензодиазепиновые транквилизаторы применяется не только для лечения ТР на этапе стабилизации ремиссии алкогольной зависимости, но и входят в схему терапии синдрома отмены алкоголя (СОА). При этом, несмотря на непродолжительную длительность курса, терапия СОА бензодиазепинами часто сопряжена с развитием дозозависимых нежелательных реакций и фармакорезистентности (ФР).

Таким образом, можно говорить о существующей проблеме отсутствия эффективной и безопасной терапии АР у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя, поэтому разработка персонализированных путей таких пациентов является актуальной задачей. Данные, представленные выше, отражают актуальность и практическую значимость диссертационной работы Застрожина Михаила Сергеевича, посвященную разработке персонализированного подхода к назначению терапии у пациентов с алкогольной зависимостью и аффективными расстройствами с целью повышения ее эффективности и безопасности.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

В диссертационной работе имеются следующие показатели оригинальности полученных фактов, выводов и рекомендаций и их научной новизны:

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

2. Установлено, что эффективность и безопасность терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью флувоксамином и мirtазапином снижается у носителей минорной аллели CYP2D6*4 (1846G>A,

rs3892097), карбамазепином - CYP3A5*3 (6986A>G, rs77646) и ABCB1*6 (3435C>T, rs1045642). Эффективность терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином снижается у носителей минорной аллели CYP2C19*17 (-806C>T, rs12248560) и CYP3A5*3 (6986A>G, rs77646), а носительство минорной аллели CYP2C19*2 (681G>A, rs4244285) ухудшает профиль безопасности бромдигидрохлорфенилбензодиаземина.

3. Определено, что активность CYP2D6, оцененная по метаболическому отношению эндогенного субстрата пинолина и 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-β-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 ($r_s = 0,274$, $p < 0,05$).

4. 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-β-гидроксикортизола в моче ($r_s = -0,399$, $p < 0,05$), но не влияет на 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 ($r_s = -0,464$, $p < 0,05$).

5. 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 ($r_s = -0,32$, $p > 0,05$).

6. Показано, что носительство минорной аллели по полиморфному маркеру CYP3A5*3 может приводить к повышению плазменной

концентрации бромдигидрохлорфенилбензодиазепина в плазме крови ($p = 0,042$), что подчеркивает влияние CYP3A5*3 на скорость элиминации бромдигидрохлорфенилбензодиазепина. Эффективность терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином алкогольной зависимостью на этапе лечения синдрома отмены алкоголя ниже у пациентов с высокой активностью CYP3A ($r_s = -0,426$, $p < 0,05$), но не безопасность ($r_s = -0,213$, $p > 0,05$). Это необходимо учитывать при назначении бромдигидрохлорфенилбензодиазепина пациентам с синдромом отмены алкоголя: пациентам с высокой активностью CYP3A необходимо назначать более высокие дозы бромдигидрохлорфенилбензодиазепина, чтобы снизить риск развития фармакорезистентности.

7. Установлено, что использование системы поддержки принятия решений, основанной на фармакогеномных биомаркерах, позволяет повысить как эффективность и безопасность терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов.

Научная значимость диссертации состоит в том, что автором сформулирована концепция персонализированного подхода к терапии АР у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя и предложена идея использования омиксных технологий, включающая комплексную оценку фармакогенетических (полиморфизмы генов CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19, CYP2C9 и ABCB1), фармакометаболических (активность CYP2D6 и CYP3A4) и фармакотранскриптомных (плазменные концентрации микро-РНК: miR-27b и miR-34a) биомаркеров с целью повышения эффективности и безопасности терапии антидепрессантами, бензодиазепинами и антиконвульсантами АР у пациентов с алкогольной зависимостью.

Практическая значимость диссертации заключается в:

а) Доказательстве важности проведения фармакогенетического тестирования перед назначением психофармакотерапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью;

б) Разработке, апробации и внедрении в работу ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии» Департамента здравоохранения города Москвы «Системы поддержки принятия решений» для оптимизации режима дозирования психофармакотерапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью с целью повышения ее эффективности и безопасности;

в) Включении результатов проспективных испытаний, подтверждающих преимущества использования фармакогенетических систем поддержки в терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью в сравнении с эмпирическим подбором лекарств и их доз в образовательные программы и использовании их в процессе обучения ординаторов и врачей клинических фармакологов, психиатров, психиатров-наркологов в рамках циклов повышения квалификации на кафедре наркологии и кафедре клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Структура и 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 отражена актуальность темы диссертационной работы, описаны цели и задачи исследования, выделены научная новизна и

практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы в авторском преломлении отражены представления об эпидемиологии 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 приведены подробная клиническая характеристика больных, методы их обследования и лечения. Детально описаны современные лабораторные методы. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием языка статистического программирования R.

С третьей по десятую главу подробно представлены результаты изучения влияния фармакогеномных (полиморфизм генов цитохрома P-450 2D6, 2C19, 3A4/5, а также гена ABCB1 (MDR1), кодирующего переносчик - гликопротеин P), фармакометаболомных (активность изоферментов CYP2D6 и подсемейства CYP3A с помощью метаболического отношения концентраций эндогенных субстратов (пинолин и кортизол) и метаболитов изоферментов (6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболин и 6-бета-гидроксикортизол) в моче), фармакотранскриптомных (уровень экспрессии CYP2C19, оцененный с помощью плазменных концентраций микро-РНК miR-27b) биомаркеров на уровень равновесной концентрации, а также профиль эффективности и безопасности лекарств, используемых в терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью. Показано, что использование

системы поддержки принятия решений, основанной на фармакогеномных биомаркерах, позволяет повысить как эффективность терапии АР у пациентов с алкогольной зависимостью, так и ее безопасность.

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.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации адекватно отражает основное содержание диссертационного исследования, полностью соответствует разделам и положениям диссертационной работы. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК.

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 50 научных работ, из которых 49 в рецензируемых изданиях, 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.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Результаты диссертационного исследования Застрожина М.С. используются в практической работе ГБУЗ МНПЦ наркологии ДЗМ и его клинических филиалов, а также в учебном процессе кафедр наркологии, клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Материалы диссертации могут быть использованы в работе лечебных учреждений Российской Федерации, а также в образовательном процессе кафедр высших медицинских учебных заведений при обсуждении вопросов терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью.

Замечания к работе.

В диссертации и автореферате имеются незначительные стилистические и грамматические ошибки и неточности. По существу представленного материала вопросов и замечаний нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Застрожина Михаила Сергеевича, на тему: «Персонализация терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью на основе омиксных технологий», представленная к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.03.06 — фармакология, клиническая фармакология и 14.01.27 — наркология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований, предложено решение крупной и актуальной научной проблемы — разработке и внедрению персонализированного подхода к терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью на основе омиксных биомаркеров с целью повышения ее эффективности и безопасности.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная 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 учёной степени доктора наук, а её автор достоин присуждения искомой степени по специальностям: 14.03.06 — фармакология, клиническая фармакология и 14.01.27 — наркология.

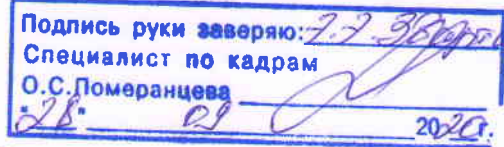
Отзыв обсуждён и одобрен на совместном заседании кафедры фармакологии и кафедры психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.акад. И.П. Павлова Минздрава России, протокол заседания № 01 от 28 августа 2020 года.

Заведующий кафедрой
фармакологии ФГБОУ ВО
ПСПбГМУ им.акад. И.П. Павлова
Минздрава России
д.м.н., профессор

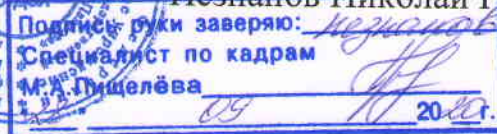


Звартау Эдвин Эдуардович

Заведующий кафедрой
психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО
ПСПбГМУ им.акад. И.П. Павлова
Минздрава России
д.м.н., профессор



Незнанов Николай Григорьевич



Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д.6-8

Сайт: <http://www.1spbgmu.ru>, E-mail: info@1spbgmu.ru, Тел. 8 (812) 338-78-95