

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего лабораторией нейрофизиологии и патологии поведения Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН Егорова Алексея Юрьевича 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

Согласно исследованиям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) число пациентов с алкогольной зависимостью (АЗ) составляет 8,6% среди мужчин и 1,7% среди женщин. Рекуррентное депрессивное расстройство (РДР) по в популяции больных с АЗ встречается в 3 раза чаще, чем в основной популяции. По данным других эпидемиологических исследований, у пациентов с аффективными расстройствами наблюдается высокая частота встречаемости и других расстройств аффективного спектра, например, тревожного расстройства – 42,6%, дистимии – 11%. Наличие аффективного расстройства ухудшает клиническое течение алкогольной зависимости. В свою очередь, алкогольной зависимости ухудшает течение АР.

Количество исследований, посвященных разработкам моделей двойной терапии аффективных расстройств и алкогольной зависимости, ограничено, а результаты сомнительны. По результатам ряда исследований показано, что эффективность такой терапии остается низкой.

Антидепрессанты являются терапией выбора для лечения пациентов с аффективными расстройствами, но терапия ими нередко сопряжена с развитием нежелательных реакций, а по данным ряда фармакоэпидемиологических исследований показано, что почти 40% пациентов с депрессивными расстройствами резистентны к терапии антидепрессантами. Важной проблемой является наличие высокого риска формирования зависимости к антидепрессантам (например, прегабалину) у пациентов с болезнями зависимости. Терапия бензодиазепиновыми транквилизаторами, как тревожных расстройств, так и синдрома отмены алкоголя, также сопряжена с высоким риском развития нежелательных лекарственных реакций. При этом, нередко отмечается низкая эффективность терапии бензодиазепиновыми транквилизаторами как пациентов с тревожными расстройствами, так и синдрома отмены алкоголя.

Таким образом, анализ литературы свидетельствует об актуальной проблеме отсутствия эффективной и безопасной терапии аффективных

расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью, поэтому разработка персонализированных путей к назначению терапии таких пациентов с целью повышения ее эффективности и безопасности 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 бромедгидрохлорфенилбензодиазепином 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 бромедгидрохлорфенилбензодиаземина.

Автором определено, что активность *CYP2D6*, оцененная по метаболическом отношении 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 мirtазапином 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 бромидгидрохлорфенилбензодиазепином аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью зависит от активности *CYP3A*, оцененной по метаболическому отношению эндогенного субстрата кортизола и 6-β-гидроксиортизола 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 бромидгидрохлорфенилбензодиазепином ($r_s = 0,13, p > 0,05$), а также безопасностью терапии ($r_s = -0,32, p > 0,05$).

Впервые показано, что использование системы поддержки принятия решений, основанной на фармакогенетических 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 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 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

Застрожиным М.С. сформулирована концепция персонализированного подхода к терапии АР у пациентов с АЗ. Предложена идея использования омиксных 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 антиконвульсантами АР у пациентов с АЗ. Научная идея позволит осуществлять подбор лекарственной терапии АР у пациентов с АЗ 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, апробирована и внедрена в работу Государственного бюджетного учреждения 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 фармакогенетических, фармакометаболических и фармакотранскрипционных 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 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.

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 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 (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, определяющих эффективность и безопасность фармакотерапии аффективных 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 фармакотранскриптомных 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.

В восьмой главе автором оценено влияние фармакогенетических биомаркеров на эффективность и безопасность терапии аффективных расстройств бромдигидрохлорфенилбензодиазепаина 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 бромдигидрохлорфенилбензодиазепаина у пациентов с алкогольной зависимостью на этапе лечения синдрома отмены. Доказана связь между активностью CYP3A, профилем эффективности и безопасности, а также уровнем равновесной концентрации бромдигидрохлорфенилбензодиазепаина 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 полностью соответствует структуре и содержанию диссертации.

Принципиальных замечаний к диссертационному исследованию не имеется. В процессе прочтения работы возникли вопросы, которые имеют скорее дискуссионный характер:

1. Известно, что существуют значительные гендерные отличия как в клинике и течении алкоголизма, так и аффективных расстройств. С чем связано, что в исследуемую группу вошли только мужчины?

2. Возможны ли, с точки зрения автора, существенные различия в подходах терапии у мужчин и у женщин?

3. Для оценки выраженности аффективных расстройств использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). На основании баллов по этой шкале проводилась дифференцированная фармакотерапия. Достаточно ли только шкальных показателей для назначения терапии? Выставлялись ли пациентам коморбидные диагнозы тревожных и аффективных расстройств?

4. Назначались ли пациентам противоалкогольные препараты (дисульфирам, налтрексон, налмефен и др.)? Как оценивалось их влияние на полученные данные?

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:

заведующий лабораторией нейрофизиологии и патологии поведения
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова
Российской академии наук
доктор медицинских наук (шифр специальности 14.00.17 — нормальная физиология; 14.00.18 – психиатрия), профессор



А.Ю. Егоров Егоров А.Ю.

Подпись руки
подтверяю
зач. канцелярией
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Института эволюционной
физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова
Российской академии наук
Егорова А.Ю.
И.М. Сеченова (И.Д.)
05.10.2020

ИЭФБ РАН
194223, г. Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 44
Email: office@iephb.ru, Тел.: (812) 552-79-01
Директор д.б.н. Фирсов М.Л.