

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО Московский государственный
медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор



Н.И. Крихели

«17» _____ 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования Московский государственный медико-
стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Министерства
здравоохранения Российской Федерации**

о научно-практической ценности 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**

Актуальность темы выполненной работы

Расстройства шизофренического спектра в детском и подростковом возрасте приводят к тяжелым нарушениям психического здоровья. По данным крупного мета-анализа Clemmensen et al. (2012), в 60% случаев манифестация шизофрении до 18 лет приводит к сильной социальной дезадаптации. В большинстве случаев дебют шизофрении в подростковом возрасте протекает в виде острого психотического эпизода. Острый психотический эпизод является тяжелым преходящим состоянием. Во время данного расстройства пациент потенциально может нанести вред себе и окружающим. Следовательно, для безопасности пациента показано лечение в условиях психиатрического стационара. Если во время психотического эпизода был установлен диагноз шизофрения, у 70% больных он остается подтвержденным при повторных обострениях в последующие годы.

Следующим важным аспектом актуальности работы является и то, что проблемы полиморфизма CYP2D6 и CYP3A4,5, во многом, определяют не только переносимость, но и эффект антипсихотиков и антидепрессантов. Тем

более важно, что у подростков этих данных очевидно меньше, чем у взрослой популяции. Кроме того, любая работа по фармакогенетике представляет собой ценность, так как привязана к локальной популяции, а данные, полученные за рубежом не всегда применимы в России.

В качестве основной терапии острого психотического эпизода у детей и взрослых рекомендованы антипсихотики. Следует отметить, что фармакотерапия является длительной: после купирования психотических симптомов прием антипсихотика должен быть продолжен. Это требуется для профилактики рецидива. Но антипсихотики не являются безопасными лекарственными средствами, их применение сопряжено с риском нежелательных реакций.

По разным данным, от 50 до 80% детей при приеме антипсихотиков испытывают те или иные нежелательные реакции (НР). Наиболее высокий риск НР наблюдается при применении антипсихотиков первой генерации. Это является важной проблемой, поскольку многие антипсихотики второй генерации в Российской Федерации не рекомендованы людям в возрасте моложе 18 лет. Назначенный антипсихотик после купирования острого психотического эпизода следует сохранить в качестве поддерживающей терапии, а при неудовлетворительной переносимости повышается риск прерывания терапии.

В мета-анализе Leucht et al. (2012) доказано, что отмена поддерживающей терапии более чем в 2 раза повышает риск рецидива острого психотического эпизода. Эти результаты подтверждаются в мета-анализе Zipursky et al. (2014): у 90% пациентов происходит рецидив в первые 2 года в случае отмены лечения.

Персонализированное назначение антипсихотиков может существенно повысить их эффективность и безопасность. В психиатрии уже разработаны рекомендации по назначению некоторых антипсихотиков и антидепрессантов на основе результатов фармакогенетического тестирования. Но фармакогенетических исследований фармакотерапии острого психотического эпизода, которая базируется на назначении антипсихотика, среди подростков проведено немного по сравнению со взрослыми.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Безопасность фармакотерапии детей и подростков является актуальной во всех областях медицины, и очень активно изучается. Но в психиатрии отмечается недостаток данных о НР среди пациентов моложе 18 лет, которым назначены антипсихотики. Для того, чтобы получить актуальные сведения о частоте и структуре НР у подростков в условиях психиатрического стационара, требуется использование современных клиничко-фармакологических подходов.

Переход к персонализированной медицине является частью Стратегии научно-технологического Российской Федерации. В нашей стране на данный момент проведено достаточно большое количество фармакогенетических

исследований антипсихотиков среди взрослых пациентов. Для разработки собственных рекомендаций по персонализации фармакотерапии острого психотического эпизода у подростков требуется проведение соответствующих исследований среди российских пациентов.

Существующие за рубежом алгоритмы персонализации фармакотерапии не могут быть перенесены на контингент российских пациентов при отсутствии данных о значимости биомаркеров для нашей популяции. В том числе с этой целью важно проведение фармакогенетических исследований эффективности и безопасности фармакотерапии.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Автор впервые использовал метод глобальных триггеров для выявления НР среди подростков с острым психотическим эпизодом, что позволило получить наиболее достоверную картину частоты и структуры НР в условиях детского психиатрического стационара. НР встречались у 32% пациентов, которые получали фармакотерапию в условиях психиатрического стационара.

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 ($p=0.982$).

Автором установлены причинно-следственные связи между клинικο-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 носит протективный характер в отношении нежелательных реакций у подростков с острым психотическим эпизодом. Каждый из данных биомаркеров ассоциировался со сниженным риском развития антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных симптомов, в том числе – акатизии.

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 провел изучение ассоциаций активности изоферментов CYP2D6 и CYP3A4/5 с эффективностью и безопасностью 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 индивидуумов. 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. Наиболее значимыми клиническими факторами риска развития НР у подростков с острым психотическим эпизодом являлись 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) $p=0.001$). При наличии одного из факторов риска, рекомендовано проведение фармакогенетического тестирования до подбора фармакотерапии. 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 медицинской науки и практики полученных автором результатов

Ивашенко Д.В. 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 содержания диссертации паспорту 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: п. № 3 – «Частная психиатрия»; п. № 4 – «Клиника, диагностика, терапия психических расстройств и реабилитация психически больных» и п. № 6 – «Эпидемиология психических заболеваний».

Личный вклад автора

Личный вклад автора является определяющим и заключается в его непосредственном участии во всех этапах проведения исследования и анализе его результатов. Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования, в формулировании проблемы и обосновании степени ее разработанности. Планирование работы, разработка дизайна, поиск и анализ литературы по теме исследования, набор материала для фармакоэпидемиологического исследования, включение и обследование

больных (сбор клинико-демографических данных, заполнение регистрационной карты, оценка безопасности фармакотерапии), динамическое наблюдение за пациентами, взятие образцов биологического материала, проведение генетического тестирования при помощи полимеразной цепной реакции в реальном времени, разработка и заполнение цифровых баз данных, статистическая обработка, консультирование процесса анализа данных методами машинного обучения, анализ и обобщение полученных результатов, написание статей и диссертации выполнены лично автором.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Предложенный алгоритм персонализации фармакотерапии острого психотического эпизода у подростков может быть использован в работе медицинских организаций, в которых предусмотрено стационарное лечение соответствующего контингента пациентов. В частности, это может быть рекомендовано к внедрению на базе ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой» ДЗМ (г. Москва), ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (г. Москва).

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.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация изложена на 321 странице печатного текста. 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.

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 этиология и патогенез острого психотического эпизода, его эпидемиология и прогноз. Значительная часть обзора посвящена анализу исследований фармакотерапии острого психотического эпизода, подробно представлены результаты изучения эффективности и безопасности антипсихотиков у подростков. Вторая часть обзора литературы полностью посвящена вопросам персонализированной фармакотерапии острого психотического эпизода. Приведены результаты исследований и мета-анализов по фармакогенетике эффективности и безопасности антипсихотиков у взрослых, лиц молодого возраста и подростков с острым психотическим эпизодом. Диссертант отмечает недостаточное количество исследований, посвященных изучаемой проблеме, противоречивость имеющихся данных, что и послужило основанием для проведения настоящей работы.

Во второй главе описан дизайн исследования, представлено описание методов оценки эффективности и безопасности фармакотерапии. Подробно описаны критерии включения и исключения пациентов. Детально 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 последовательно излагают полученные автором результаты. В третьей главе изложены результаты фармакоэпидемиологического ретроспективного исследования безопасности антипсихотиков при остром психотическом эпизоде. В главе 4 представлены результаты проспективного фармакогенетического клинического исследования эффективности и безопасности фармакотерапии острого психотического эпизода в условиях психиатрического стационара. В пятой главе автором изложены результаты изучения ассоциаций активности изоферментов CYP2D6 и CYP3A4/5 с параметрами эффективности и безопасности фармакотерапии. В шестой главе обобщены полученные автором результаты и представлен алгоритм персонализированного подбора фармакотерапии подросткам с острым психотическим эпизодом на основании анализа клинических, демографических и фармакогенетических факторов.

Приложения содержат полные данные о проведенных автором расчетах, что позволяет оценить достоверность представленных результатов.

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.

Рекомендации по использованию результатов диссертации в учебных целях

Результаты настоящего исследования используются в образовательном процессе на кафедре клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и в практической деятельности НИИ Молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Полученные данные о фармакогенетических предикторах эффективности и безопасности фармакотерапии острого психотического эпизода у подростков могут быть внедрены в циклы повышения квалификации клинических фармакологов, психиатров.

Замечания к диссертации

Не совсем понятна связь использованных предиктивных моделей с описанными далее линейной и логистической регрессией. Также неоднообразно представлены таблицы и схемы. В основном неблагоприятные реакции от антипсихотиков относятся к категории А - т.е. являются дозозависимыми. Поэтому в группах риска (дети в данном случае) такие препараты с узким терапевтическим окном нужно 1) выбирать в соответствии с протоколами и клиническими рекомендациями; 2) выбирать с наилучшим профилем безопасности; 3) титровать для того, чтобы профилировать побочные действия. Автор подтвердил этот базовый общий принцип клинической фармакологии и рекомендовал при лечении детей - титровать антипсихотики второй генерации. Однако, непонятно, где при небольшой длительности лечения - терапия острого психоза менее 28 дней - в работе применимы научные открытия автора. Также следовало бы более детально представить персонализацию по выбору наиболее безопасного препарата. Работа была бы ярче, если бы, на основании фармакогенетического тестирования, автор предложил метод выбора оптимального антипсихотика. В целом принципиальных замечаний к диссертационной работе Иващенко Д.В. нет, а высказанные замечания носят, прежде всего, редакционный характер.

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 научно-практическое, медицинское и социально-экономическое значение - обоснован персонализированный подход к фармакотерапии подростков с острым психотическим эпизодом, повышающий эффективность и безопасность лечения.

По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, диссертационная работа 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

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи и кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФПДО ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России «13» января 2022 г. протокол №1.

Отзыв составили:

Заведующий кафедрой терапии,
клинической фармакологии и скорой медицинской помощи
ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова» Минздрава России,
Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор
(шифр специальности
14.03.06 – фармакология,
клиническая фармакология)



Аркадий Львович Вёрткин

Профессор кафедры психиатрии,
наркологии и психотерапии ФПДО
ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор
(шифр специальности
14.01.06 – психиатрия)



Сергей Александрович Шамов

Подпись записано в 17.02.22

Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

Телефон: 8 (495) 609-67-00.

Веб-сайт: <https://msmsu.ru>

Электронная почта: msmsu@msmsu.ru