

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, руководителя лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» Мирошниченко Игоря Ивановича 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

Фармакотерапия острого психотического эпизода часто сопряжена с развитием нежелательных реакций (НР). В качестве основной терапии острого психотического эпизода у детей и взрослых рекомендованы антипсихотики. Именно с приемом антипсихотиков связано большинство НР, которые отмечаются во время лечения. Для популяции подростков это особенно актуально, так как у них чаще по сравнению со взрослыми отмечают непереносимость антипсихотиков.

Установлено, что до 80% детей при приеме антипсихотиков испытывают те или иные НР. Примерно в 30% случаев фиксируются серьезные НР, которые приводят к смене терапии, удлинению госпитализации пациента.

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: фармакокинетика, фармакодинамика и фармакогенетика. Последняя охватывает вопросы, связанные с генами, кодирующими метаболизм антипсихотиков, с также генами, связанными с переносчиками и мишенями этих препаратов. 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 подростковые исследования 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.

Перспективные фармакогенетические исследования фармакотерапии подростков с острым психотическим эпизодом, проживающих на территории Российской Федерации, ранее не проводились. 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 выборки из 101 подростка, госпитализированных с острым психотическим эпизодом. Ранее проведено ретроспективное изучение 450 историй болезни. При оценке эффективности и безопасности фармакотерапии в рамках научных исследований использованы соответствующие шкалы. 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 (маркеров неблагоприятных событий) получил наиболее достоверную картину частоты и структуры НР. При терапии острого психотического эпизода у подростков в условиях психиатрического стационара НР встречались у 32% пациентов. При этом наиболее частыми нежелательными реакциями являлись антипсихотик-индуцированные экстрапирамидные симптомы (62,5%).

Межлекарственные взаимодействия распределяются на три категории: Minor (незначительные), Moderate (средней степени тяжести), Major (тяжелые). При наличии взаимодействий категории "Major" увеличивается риск нежелательных реакций при проведении фармакотерапии подростков с острым психотическим эпизодом (отношение шансов [ОШ] = 1.759; (95%ДИ 1.142-2.708) $p=0.01$).

Впервые проведен анализ назначений антипсихотиков off label (вне показаний) по возрастному признаку у подростков с острым психотическим эпизодом в России. В результате анализа установлено, что повышения риска развития НР в этом случае 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 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 и наркология (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: 7 в изданиях из перечня Университета/ Перечня ВАК при Минобрнауки – 7 статей и 6 в журналах индексируемых в авторитетной базе Scopus.

Результаты диссертационного исследования были представлены в виде устных и стендовых докладов на международных и всероссийских конгрессах.

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. Достаточно полно излагаются проблемы эффективности и безопасности применения антипсихотиков при остром психотическом эпизоде, в том числе у подростков. Приведены результаты исследований и мета-анализов по фармакогенетике, эффективности и

безопасности антипсихотиков у взрослых, лиц молодого возраста и подростков с острым психотическим эпизодом. 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. 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 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. Проведена оценка влияния различных 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 качестве наглядного материала представлены графики частичной зависимости (PDP).

В четвертой главе представлены результаты проспективного фармакогенетического клинического исследования эффективности и безопасности фармакотерапии острого психотического эпизода в условиях психиатрического стационара. Глава разбита на большое количество разделов и подразделов, последовательно представлены данные об 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 обобщены полученные автором результаты и представлен алгоритм персонализированного подбора фармакотерапии подросткам с острым психотическим эпизодом на основании анализа клинических, демографических и фармакогенетических факторов. Предложено подросткам, госпитализированным впервые с острым психотическим эпизодом, в возрасте 14 лет и старше, рекомендовать 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 ANKS1B 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, хотя и встречаются неудачные выражения и тавтологии. Диссертация иллюстрирована таблицами и рисунками, которые полностью представлены в приложении. 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

Представленная работа производит хорошее впечатление и не имеет принципиальных замечаний. Тем не менее некоторые вопросы возникают.

Проводился ли контроль за такой тяжелой побочной реакцией клозапина, как агранулоцитоз, в виде подсчета белых кровяных телец, в особенности нейтрофилов?

Среди изученных нейродептиков превалировать типичные, что связано с тем, что многие атипичные антипсихотики не рекомендованы к применению до 18 лет. Тем не менее почему не использовался арипипразол, который рекомендован при острых приступах шизофрении и для поддерживающей терапии (в том числе подростков от 13 лет)?

Почему при визуализации данных логистической регрессии не использовался ROC –анализ.

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 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:

Руководитель лаборатории фармакокинетики
 ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»

(115522, Москва, Каширское шоссе, 34,

E-mail: igormir@psychiatry.ru,

Тел.: +7 (495) 109-0393 доб.4200



Мирошниченко И.И.

доктор медицинских наук

(шифр специальности

14.03.06 — Фармакология, клиническая фармакология)

Дата 28.02.22

Подпись д.м.н. И.И. Мирошниченко удостоверяю:

Заместитель директора по научной работе

ФГБНУ НЦПЗ:



Копейко Григорий Иванович

к.м.н., заместитель директора ФГБНУ НЦПЗ по научной работе