

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России Решетько Ольги Вилоровны на диссертационную работу Бурашниковой Ирины Сергеевны «Клинико-фармакологические подходы к оптимизации применения антипсихотиков в психиатрическом стационаре (фармакоэкономика, фармакоэпидемиология, мониторинг побочных реакций, фармакогенетика)», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы

Актуальность темы. Диссертационная работа Бурашниковой Ирины Сергеевны посвящена важной проблеме, связанной с необходимостью повышения эффективности, безопасности и снижения затрат при лечении психических заболеваний, в частности, шизофрении. Работа актуальна не только в связи с социальным бременем психических заболеваний, но и высокой частотой развития нежелательных побочных реакций (НПР), связанных с назначением антипсихотиков, таких как гиперпролактинемия, галакторея, экстрапирамидные расстройства (ЭПР). Это может приводить к снижению качества жизни пациентов и приверженности к лечению, и, соответственно, снижению эффективности лечения, повторным госпитализациям, увеличению затрат. Стоимость лечения шизофрении еще более возросла в последние годы, в связи с расширением использования более дорогостоящих атипичных антипсихотиков. Однако, в процессе последующего клинического использования не было установлено существенных преимуществ по безопасности и переносимости, включая ЭПР, атипичных антипсихотиков по сравнению с типичными. При этом для атипичных антипсихотиков характерно развитие более серьезных осложнений со стороны эндокринной и сердечно-сосудистой систем.

В связи с влиянием многих факторов, включая генетические особенности пациентов, развитие побочных эффектов сложно спрогнозировать. Таким образом, поиск путей профилактики развития осложнений при применении антипсихотиков востребован и является перспективным научным направлением.

В психиатрии важное значение имеет изофермент цитохрома Р450 CYP2D6, благодаря его участию в метаболизме многих антипсихотиков и антидепрессантов. Снижение или отсутствие активности CYP2D6 в результате полиморфизма одноименного гена приводит к замедлению скорости метаболизма лекарственных средств-субстратов, способствуя повышению риска развития дозозависимых НПР. Одним из наиболее важных в связи с его широкой, около 20%, распространностью среди европейцев, включая русских, является нефункциональный аллель *CYP2D6*4*. В то же время, результаты исследований по оценке ассоциации носительства различных полиморфизмов гена *CYP2D6*, включая аллель *CYP2D6*4*, и развития ЭПР, противоречивы, что может быть связано с различиями в их дизайне. Имеющиеся международные рекомендации по использованию фармакогенетических данных при назначении антипсихотиков также не пришли к единому мнению. Кроме того, результаты исследований, проведенных в других странах, не могут быть полностью применимы к российской популяции. С учетом этнических различий в частоте носительства различных полиморфизмов гена *CYP2D6*, необходимо проведение качественных фармакогенетических исследований в Российской Федерации. В Республике Татарстан не изучена распространенность аллеля *CYP2D6*4*, а также ассоциация его носительства и риска развития ЭПР.

Широко распространенные в психиатрической практике полiterапия и полипрагмазия приводят к межлекарственным взаимодействиям и повышают риск развития НПР. В то же время, в российских исследованиях ранее не изучалось влияние данных факторов на риск развития ЭПР.

Таким образом, диссертационная работа Бурашниковой И.С., направленная на изучение способов повышения безопасности антипсихотической терапии, включая персонализацию их назначения с учетом генетических особенностей метаболизма антипсихотиков, а также потенциальных межлекарственных взаимодействий, имеет важное научное и практическое значение.

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

Диссертационное исследование Бурашниковой И.С. включало четыре этапа: 1) анализ потребления и затрат на закупку антипсихотиков с 2008 по 2012 гг. ГАУЗ «РКПБ им. акад. В.М. Бехтерева МЗ РТ» и фармакоэкономический анализ минимизации затрат (расчет стоимости 1 DDD препаратов антипсихотиков), 2) сравнительный анализ НПР при применении типичных и атипичных антипсихотиков, 3) анализ частоты ЭПР в психиатрическом стационаре 4) оценка ассоциации носительства полиморфизма *CYP2D6*4* и риска развития ЭПР при назначении галоперидола у пациентов, страдающих шизофренией.

Были проанализированы ведомости аптеки о закупках медикаментов с 2008 по 2012 гг. ГАУЗ «РКПБ им. акад. В.М. Бехтерева МЗ РТ». Проанализированы спонтанные сообщения об НПР антипсихотиков, зарегистрированных в подсистеме «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора — 1073 при применении типичных, и 1041 — при применении атипичных. Выполнен анализ частоты назначения препаратов-корректоров ЭПР в психиатрическом стационаре в 2008-2012 гг., а также 300 историй болезни пациентов, страдающих шизофренией, с помощью методологии Глобальных триггеров. В фармакогенетическом исследовании принимали участие 54 пациента, страдающие шизофренией, — по 27 пациентов с ЭПР и без ЭПР.

В результате исследования были установлены важные сведения о сравнительной частоте применения типичных и атипичных антипсихотиков и расходов на их закупку, частоты побочных реакций при их применении. Сохранение высокой частоты ЭПР актуализирует необходимость разработки мер по их предотвращению. В связи с этим, автором апробированы и предложены к использованию в психиатрической практике методология Глобальных триггеров, сервис оценки межлекарственных взаимодействий «Drug Interaction Checker», генотипирование на носительство полиморфизма *CYP2D6*4*.

Автор подробно проанализировал имеющиеся российские и зарубежные исследования и сопоставил их с полученными результатами. Методы,

использованные автором, включая современные методы статистической обработки данных, соответствуют целям и задачам диссертационного исследования. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации научно обоснованы, являются логичным продолжением содержания диссертации, полностью соответствуют цели и задачам, а также результатам исследования, имеют высокую научно-практическую значимость.

Таким образом, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе Бурашниковой И.С., не вызывает сомнений.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Результаты проведенного Бурашниковой И.С. исследования получены на достаточном объеме проанализированного материала и на достаточном размере выборок. Генотипирование на определение носительства полиморфизма *CYP2D6*4* было выполнено на сертифицированном оборудовании, имеющем соответствующую правилам инструкции по эксплуатации приборов калибровку (амплификатор «Терцик» «ДНК-Технология», Россия, трансиллюминатор «TFX-20M Gibco BRL UV Transilluminator», «Life Technologies», США). Это подтверждает достоверность полученных данных.

Группы обследованных больных подобраны правильно, их численность достаточна для выработки обоснованных заключений. Использованные методы исследования соответствуют целям и задачам исследования. Использовались современные методики сбора первичной информации, а также адекватные статистические методы. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA v10.0 («StatSoft Inc.», США).

Выполнение исследования было одобрено Комитетом по этике КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол №1/06 от 07 июня 2017 года).

Объем проведенных исследований подтверждается актами проверки первичной документации ГАУЗ «РКПБ им. акад. В.М. Бехтерева МЗ РТ» от

17.12.2017 г. и КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России от 29.01.2018 г.

Автором впервые проведен сравнительный анализ структуры НПР при применении типичных и атипичных антипсихотиков на уровне Российской Федерации. Показано преобладание соматических НПР в структуре НПР атипичных антипсихотиков и ЭПР — в структуре НПР типичных антипсихотиков с максимальным числом ЭПР при применении типичного антипсихотика галоперидола, наиболее часто назначаемого в психиатрическом стационаре.

Автор впервые использовал методологию ATC/DDD ВОЗ для оценки динамики потребления препаратов-корректоров ЭПР во взаимосвязи с динамикой потребления типичных и атипичных антипсихотиков.

Впервые в отечественной психиатрической практике автор апробировал методологию Глобальных триггеров для оценки частоты ЭПР (триггер ЭПР - назначение тригексифенидила и биперидена) и сервис «Drug Interaction Checker» для оценки вклада потенциально опасных и клинически значимых комбинаций в развитие ЭПР.

Впервые выполнено фармакогенетическое исследование для оценки ассоциации носительства полиморфизма rs3892097 гена *CYP2D6* (аллель *CYP2D6*4*) и развития ЭПР у пациентов, страдающих шизофренией, получающих антипсихотическую монотерапию галоперидолом.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты диссертационного исследования обосновывают необходимость оптимизации применения антипсихотиков, а именно повышения безопасности их использования, снижения риска развития ЭПР и снижения затрат при лечении психических расстройств. Автором предложены к применению в психиатрической практике фармакогенетическое тестирование, сервис профилактики потенциальных межлекарственных взаимодействий, метод активного мониторинга побочных реакций – метод Глобальных Триггеров для повышения безопасности антипсихотической терапии.

Достоверная ассоциация между носительством аллеля *CYP2D6*4* и развитием ЭПР при применении галоперидола обосновывает целесообразность генотипирования пациентов для оптимизации его дозирования и снижения частоты ЭПР. С учетом широкого использования галоперидола в психиатрической практике и его низкой стоимости по сравнению с другими антипсихотиками, генотипирование может быть экономически целесообразным.

Результаты исследования внедрены в ГАУЗ «РКПБ им. акад. В.М. Бехтерева МЗ РТ», а также в программы обучения интернов, ординаторов, врачей всех специальностей в рамках циклов повышения квалификации на кафедрах клинической фармакологии и фармакотерапии и психотерапии и наркологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация изложена на 163 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, главы результатов собственного исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы.

В списке литературы приведены ссылки на 277 источников, включая 55 отечественных и 222 иностранных.

Диссертация и автореферат структурированы и оформлены в соответствии с ГОСТ Р.7.0.11-2011. Автореферат полностью отражает содержание проведенного исследования. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 10 рисунками.

В введении на современном уровне знаний логично обоснована актуальность темы, степень разработанности проблемы и целесообразность диссертационного исследования. Цель исследования сформулирована ясно. Исходя из поставленной цели, автором четко сформулированы задачи исследования, которым полностью соответствуют основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы автор подробно представляет современное состояние проблемы недостаточной эффективности лечения шизофрении, низкой приверженностью пациентов, связанной, в том числе, с развитием побочных эффектов, большими социально-экономическими потерями. Рассматриваются известные факторы риска развития осложнений

антипсихотической терапии и обосновывается актуальность, выбор целей и задач диссертации. Материал логично изложен автором, что свидетельствует о глубоком осмыслении изученной литературы.

В главе «Материалы и методы» автор подробно описывает дизайн исследования, использованные материалы, методы анализа и статистической обработки.

Результаты собственных исследований изложены последовательно в соответствии с поставленными задачами. При преобладании затрат на закупку атипичных антипсихотиков, преобладало потребление типичных, с преобладанием галоперидола. При этом стоимость 1 DDD препаратов галоперидола была наименьшей, составляя от 0,51 до 19,94 руб. Потребление препаратов-корректоров ЭПР с 2008 по 2012 гг. увеличилось с 12,06 до 17,49 DDD/100 койко-дней, несмотря на рост потребления и затрат на закупку атипичных антипсихотиков.

Установлено, что соматические НПР достоверно преобладали в структуре НПР атипичных, а ЭПР – в структуре НПР типичных антипсихотиков, а также выявлена высокая частота назначения потенциально опасных и клинически значимых лекарственных комбинаций. Частота ЭПР у больных шизофренией, выявленная с помощью методологии Глобальных триггеров, была в 11,5 раз выше по сравнению с методом спонтанных сообщений ($p<0,0001$). Данный метод продемонстрировал высокую чувствительность, специфичность и прогностическая ценность.

На примере пациентов, страдающих шизофренией, получающих галоперидол в монотерапии, была установлена достоверная взаимосвязь между носительством полиморфизма rs3892097 гена *CYP2D6* (аллель *CYP2D6*4*) и развитием ЭПР.

В обсуждении результатов исследования и заключении собственные результаты обобщены и проанализированы в контексте ранее проведенных исследований других авторов. Выводы логично вытекают из содержания диссертации и отвечают на поставленные цели и задачи. Практические рекомендации сформулированы четко и имеют практическую направленность.

Основные результаты научной работы были обсуждены в

профессиональном сообществе на всероссийских, международных и с международным участием научно-практических конференциях.

По результатам работы опубликовано 16 печатных работ, в том числе 1 статья в международном рецензируемом журнале, 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Принципиальных замечаний по выполненному диссертационному исследованию нет.

Вопросы к соискателю, возникшие при знакомстве с диссертацией, не являются принципиальными и в целом не влияют на общую положительную оценку работы и ее достоинства:

1. Соответствовало ли лечение шизофрении в проанализированных вами случаях современным отечественным и зарубежным рекомендациям?
2. Вы сравниваете стоимость 1 DDD различных типичных и атипичных антипсихотиков. Можно ли считать равноэффективными типичные и атипичные антипсихотики?
3. Проведенный Вами анализ выявил одновременное назначение типичных атипичных антипсихотиков, а также их сочетание с другими психотропными препаратами. Насколько рациональны такие лекарственные комбинации?

Заключение

Диссертационная работа Бурашниковой Ирины Сергеевны «Клинико-фармакологические подходы к оптимизации применения антипсихотиков в психиатрическом стационаре (фармакоэкономика, фармакоэпидемиология, мониторинг побочных реакций, фармакогенетика)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология, является законченным научно-исследовательским трудом, выполненным автором самостоятельно на высоком научном уровне.

Цель, поставленная в работе, достигнута, полученные результаты являются обоснованными и достоверными. В работе решена актуальная научная задача в области клинической фармакологии, а именно предложены методы для оптимизации применения антипсихотиков, что позволяет индивидуализировать дозирование антипсихотиков, снизить частоту развития побочных реакций и затраты на лечение.

По своей актуальности, новизне, научной и практической значимости данная работа соответствует критериям п.9 "Положения о порядке присуждения ученых степеней", утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в редакции Постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 г. № 723; от 21.04.2016 г. № 335; от 02.08.2016 г. № 748; от 29.05.2017 г. № 650; от 28.08.2017 г. № 1024), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук по специальности
14.03.06 фармакология, клиническая фармакология,
профессор, заведующий кафедрой фармакологии
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского
Минздрава России

April

Решетъко Ольга Вилоровна

410012, Российской Федерации,
Приволжский федеральный округ,
Саратовская область, г. Саратов,
ул. Большая Казачья, 112
Телефон: +7 (845-2) 27-33-70
E-mail: meduniv@sgmu.ru

Подписи
ЗАВЕРЯЮ
Начальник

