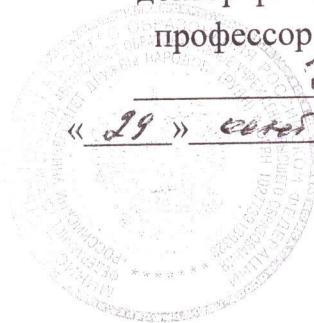


УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор – проректор
по научной работе ФГАОУ ВО
«Российский университет дружбы народов»

доктор философских наук,
профессор Н.С. Кирабаев

29 2018 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации - ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» о значимости диссертационной работы 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 диссертации.

Актуальность темы представленного диссертационного исследования обусловлена широкой распространностью и высокой социальной значимостью психических заболеваний, в частности, шизофрении, и необходимостью повышения эффективности, безопасности и снижения стоимости пациентов, страдающих шизофренией. Основными средствами для лечения рецидивов шизофрении и поддерживающей терапии являются типичные и относительно новые и более дорогостоящие атипичные антипсихотики. В то же время, как для типичных, так и для атипичных антипсихотиков характерно развитие нежелательных побочных реакций (НПР), таких как неврологические экстрапирамидные расстройства (ЭПР), гиперседация, метаболические и эндокринные нарушения, которые существенно влияют на повседневную активность пациентов, снижают качество жизни. Это способствует частичному или полному отказу пациентов от приема антипсихотиков, развитию обострений заболевания, суицидам, необходимости госпитализации в психиатрический стационар, инвалидизации, приводит к увеличению затрат. Риск развития НПР

антипсихотиков возрастает с учетом хронического течения заболевания, широкой распространенности полiterапии и полипрагмазии в психиатрической практике. В то же время, количество исследований, посвященных изучению аспектов безопасности применения антипсихотиков, влиянию межлекарственных взаимодействий, мало по сравнению с исследованиями, оценивающими их клиническую эффективность. В отечественной психиатрической практике ранее не изучался один из наиболее эффективных методов активного мониторинга нежелательных явлений, включая НПР, — метод Глобальных триггеров ИН.

Также известно, что генетические особенности пациентов, в частности, фармакокинетические полиморфизмы, приводящие к изменению скорости метаболизма антипсихотиков на изоферментах цитохрома Р450, могут оказывать влияние на безопасность антипсихотической терапии. В связи с этим, перспективным направлением считается изучение ассоциаций носительства различных генетических полиморфизмов с параметрами безопасности антипсихотиков для выявления биомаркеров повышенного риска развития НПР данных лекарственных средств и разработке мер по повышению безопасности фармакотерапии на основании результатов генотипирования. В настоящее время такие исследования активно проводятся как за рубежом, так и в Российской Федерации. В психиатрии одним из наиболее важных в связи с его участием в метаболизме многих антипсихотиков и антидепрессантов является изофермент цитохрома Р450 CYP2D6. Носительство «медленных» аллелей гена *CYP2D6* приводит к замедлению скорости метаболизма лекарственных средств-субстратов, таких как галоперидол, перфеназин, тиоридазин, арипипразол, рисперидон, что должно способствовать повышению риска развития дозозависимых побочных эффектов при их применении. Наиболее распространенными «медленными» аллелями, приводящими к снижению или отсутствию ферментативной активности являются *CYP2D6*3, *4, *5, *6, *10* и **4* среди европейцев, **17* — среди африканцев, **10* и **36* — среди азиатов.

Среди представителей русской национальности наиболее распространен аллель *CYP2D6*4*. В то же время, имеющиеся к настоящему моменту результаты исследований по оценке ассоциации носительства различных полиморфизмов гена *CYP2D6*, включая аллель *CYP2D6*4*, и риска ЭПР при применении антипсихотиков являются противоречивыми. Это может быть связано с

различиями в дизайне исследований, этнической принадлежности пациентов, виде самих ЭПР и антипсихотической терапии и другими. Также противоречивыми являются современные европейские и американские рекомендации по использованию результатов генотипирования в психиатрической практике. В Республике Татарстан частота аллеля *CYP2D6*4*, а также ассоциация его носительства с риском развития экстрапирамидных расстройств при применении антипсихотиков ранее не изучалась.

Настоящее исследование представляет собой поэтапное изучение затрат на закупку и потребления антипсихотиков, фармакоэкономический анализ минимизации затрат с расчетом стоимости 1 DDD лекарственных препаратов антипсихотиков, анализ структуры НПР при применении типичных и атипичных антипсихотиков на уровне Российской Федерации и факторов риска их развития, анализ частоты ЭПР в психиатрическом стационаре, а также фармакогенетическое исследование ассоциации полиморфизма *CYP2D6*4* и риска развития ЭПР при назначении «золотого стандарта» лечения шизофрении типичного антипсихотика галоперидола. Полученные в исследовании данные могут способствовать профилактике развития ЭПР и снижению потребности в их коррекции, что в целом будет способствовать повышению безопасности и эффективности терапии, повышению комплаентности и снижению затрат при лечении шизофрении.

Таким образом, учитывая названные выше обстоятельства, актуальность диссертационной работы Бурашниковой И.С. «Клинико-фармакологические подходы к оптимизации применения антипсихотиков в психиатрическом стационаре (фармакоэкономика, фармакоэпидемиология, мониторинг побочных реакций, фармакогенетика)» не вызывает сомнений.

Связь работы с планом соответствующих отраслей наук

Диссертационная работа Бурашниковой И.С. выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Новизна исследования и полученных результатов

В исследовании Бурашниковой И.С. впервые проведен анализ НПР при применении типичных и атипичных антипсихотиков в условиях реальной клинической практики, на основании спонтанных сообщений, зарегистрированных в подсистеме «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора. Выявлено преобладание соматических НПР в структуре НПР атипичных антипсихотиков (56,0 vs 37,5%, p<0,0001) и ЭПР — в структуре НПР типичных антипсихотиков (58,4 vs 25,1%, p<0,0001). Максимальное количество и доля ЭПР внутри классов типичных и атипичных антипсихотиков были зарегистрированы для типичного антипсихотика галоперидола (240 (43,01%)) и атипичного антипсихотика рисперидона (116 (49,15%)), часто назначаемых в психиатрическом стационаре.

Впервые оценена взаимосвязь между динамикой потребления типичных и атипичных антипсихотиков и препаратов-корректоров ЭПР с помощью методологии ATC/DDD ВОЗ. Показано, что несмотря на рост расходов и потребления атипичных антипсихотиков с 2008 по 2012 гг., потребление препаратов-корректоров ЭПР за аналогичный период не снизилось, а увеличилось с 12,06 до 17,49 DDD/100 койко-дней, а затраты на их закупку выросли почти в 3,5 раза.

Впервые в отечественной психиатрической практике была апробирована методология Глобальных триггеров для оценки частоты ЭПР. Частота ЭПР у больных шизофренией при использовании данного метода составила 30%, таким образом, выявляемость ЭПР с помощью данного метода была в 11,5 раз выше, чем при использовании метода спонтанных сообщений (p<0,0001). Чувствительность триггера ЭПР «назначение ЦХ» составила 0,8652, специфичность — 0,8821, PPV — 0,77, NPV — 0,93. Также было установлено, что частота периферических холинолитических НПР, связанных с нерациональным назначением ЦХ, составила 4,9%.

С помощью ресурса «Drug Interaction Checker» было показано, что при развитии ЭПР галоперидола и рисперидона доля потенциально опасных комбинаций с другими антипсихотиками и психотропными средствами

составила 38 и 15%, клинически значимых — 45 и 75%, соответственно, что могло способствовать развитию ЭПР.

Впервые было проведено клиническое фармакогенетическое исследование по оценке ассоциации носительства полиморфизма rs3892097 гена *CYP2D6* (аллель *CYP2D6*4*) (маркер 1846G>A) и развития ЭПР у пациентов, страдающих шизофренией, при применении галоперидола. Среди пациентов с ЭПР была достоверно выше частота встречаемости генотипа 1846GA (51,9% vs 14,8%, p=0,0084) и аллеля 1846A (29,6% vs 11,1%, p=0,03). Выявленная достоверная ассоциация между развитием ЭПР и носительством полиморфизма rs3892097 гена *CYP2D6* (аллель *CYP2D6*4*) обосновывает целесообразность генотипирования при применении галоперидола для оптимизации его дозирования и снижения частоты ЭПР и других дозозависимых НПР.

Исследование проведено на высоком методическом уровне, использовались современные методики сбора первичной информации и статистической обработки материала. Использованные методы исследования соответствуют целям и задачам диссертационного исследования. Обработка полученных данных проведена адекватными методами математической статистики. Полученные результаты основаны на достаточном объеме исследований, изучены и проанализированы 55 российских и 222 зарубежных источника.

Выводы и рекомендации логично вытекают из содержания диссертации, отражают поставленные задачи, научно-аргументированы и имеют научно-практическую значимость. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Выявленные в диссертационном исследовании результаты указывают на сохранение высокой потребности в назначении препаратов-корректоров ЭПР и увеличение их потребления в психиатрическом стационаре, несмотря на увеличение использования дорогостоящих атипичных антипсихотиков.

На уровне Российской Федерации установлено, что в структуре НПР типичных антипсихотиков преобладают ЭПР с максимальным количеством ЭПР, выявленных при применении типичного антипсихотика галоперидола.

Развитие большинства ЭПР при применении средних терапевтических доз антипсихотиков обосновывает необходимость персонализации их дозирования.

На примере случаев развития ЭПР, показана высокая частота антипсихотической полiterапии и полипрагмазии, назначения потенциально опасных и клинически значимых лекарственных комбинаций, повышающих риск развития НПР и ЭПР, в частности. Автором апробированы в психиатрической практике метод активного мониторинга НПР Глобальных триггеров и сервис оценки клинической значимости межлекарственных взаимодействий «Drug Interaction Checker» для профилактики развития осложнений с рекомендацией к их внедрению.

Обнаруженная в ходе фармакогенетического исследования достоверная ассоциация носительства полиморфизма rs3892097 гена *CYP2D6* (аллель *CYP2D6*4*) (маркер 1846G>A) и развития ЭПР при применении галоперидола у пациентов, страдающих шизофренией, указывает на то, что данный полиморфизм может применяться в качестве маркера для прогнозирования развития ЭПР и других дозозависимых НПР.

Таким образом, полученные соискателем данные о факторах риска развития ЭПР могут стать основой для разработки персонализированных алгоритмов по повышению безопасности антипсихотической терапии у пациентов с психическими расстройствами, а также использоваться в образовательном процессе в рамках подготовки специалистов по профилю клиническая фармакология, наркология, психиатрия.

Применение в практическом здравоохранении полученных автором результатов позволит повысить безопасность применения, наиболее востребованного в психиатрической практике типичного антипсихотика галоперидола. Результаты исследования должны способствовать снижению частоты НПР, в частности, ЭПР, улучшению комплаентности, повышению эффективности лечения шизофрении и снижению затрат.

Результаты настоящего исследования используются в работе ГАУЗ «РКПБ им. акад. В.М. Бехтерева МЗ РТ», а также в учебном процессе кафедр клинической фармакологии и фармакотерапии, кафедры психотерапии и наркологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования. Планирование работы, разработка дизайна, поиск и анализ литературы по теме исследования, набор материала для фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического исследования, набор и обследование пациентов (сбор клинико-демографических данных, оценка наличия ЭПР у пациентов, заполнение регистрационной карты), доставка образцов биологического материала, разработка и заполнение цифровых баз данных, статистическая обработка, анализ и обобщение полученных результатов, написание статей и диссертации выполнены лично автором. Личный вклад автора является определяющим и заключается в его непосредственном участии во всех этапах проведения исследования и анализе его результатов.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

На основании научной и практической значимости выполненного исследования рекомендуется использовать выводы и практические рекомендации в работе психиатрических стационаров, врачей клинических фармакологов, психиатров, а также в образовательном процессе при обучении студентов медицинских вузов, ординаторов, аспирантов, слушателей циклов непрерывного медицинского образования. Выявленная достоверная ассоциация между носительством полиморфизма *CYP2D6*4* и развитием экстрапирамидных расстройств при применении галоперидола может быть использована для предупреждения развития дозозависимых нежелательных лекарственных реакций и разработки алгоритмов персонализации назначения галоперидола.

Количество печатных работ

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе в том числе 1 статья в международном рецензируемом журнале «Drug Metabolism and Personalized Therapy», 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 163 страницах печатного текста. Включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, главу результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы, включающего 277 источников, из них 55 отечественных и 222 иностранных. Работа содержит 32 таблицы и 10 рисунков.

Диссертационное исследование состоит из четырех основных этапов: 1) анализ расходов и потребления антипсихотиков и препаратов-корректоров ЭПР в ГАУЗ «РКПБ им. акад. В.М. Бехтерева МЗ РТ» (РКПБ) в 2008-2012 гг. и фармакоэкономический анализ минимизации затрат (расчет стоимости 1 DDD препаратов антипсихотиков) 2) ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ спонтанных сообщений о НПР при применении типичных и атипичных антипсихотиков, зарегистрированных в подсистеме «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора (всего 2114 спонтанных сообщений) 3) ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ частоты ЭПР в РКПБ (анализ частоты назначения препаратов-корректоров ЭПР в 2008-2012 гг. по данным отдела АСУ и анализ частоты ЭПР с помощью методологии Глобальных триггеров (триггер ЭПР – назначение тригексифенидила и биперидена, проанализировано 300 историй болезни пациентов, страдающих шизофренией) 4) фармакогенетическое исследование ассоциации полиморфизма rs3892097 гена *CYP2D6* (*CYP2D6*4*) (маркер 1846G>A) и развития ЭПР при применении галоперидола у пациентов, страдающих шизофренией (2 группы по 27 пациентов — с ЭПР и без них).

Были получены важные сведения о сравнительной частоте применения типичных и атипичных антипсихотиков и расходов на их закупку, установлена структура НПР при применении типичных и атипичных антипсихотиков на уровне Российской Федерации, оценена частота ЭПР в психиатрическом стационаре и выявлены факторы риска их развития, включающие, в том числе, клинически значимые лекарственные взаимодействия, а также генетические факторы риска развития ЭПР при приеме галоперидола у пациентов, страдающих шизофренией.

Объем проанализированных данных, число больных и дизайн исследования соответствуют целям и задачам исследования. В работе использованы современные методы статистической обработки данных.

Диссидентом Бурашниковой И.С. подробно проанализированы научные источники для сопоставления полученных результатов с российским и зарубежным опытом. Научные положения, выводы и рекомендации обоснованы, корректно сформулированы и логически вытекают из полученных результатов проведенного исследования, полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация написана грамотным научным языком, разделы четко взаимосвязаны между собой. Диссертация и автореферат структурированы и оформлены в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Бурашниковой И.С. «Клинико-фармакологические подходы к оптимизации применения антипсихотиков в психиатрическом стационаре (фармакоэкономика, фармакоэпидемиология, мониторинг побочных реакций, фармакогенетика)» является завершенным научным исследованием, в результате которого получены данные о возможных способах повышения безопасности антипсихотической терапии на основании результатов фармакогенетического тестирования полиморфизма rs3892097 гена *CYP2D6* (*CYP2D6*4*), анализа потенциальных клинически значимых межлекарственных взаимодействий с помощью электронного сервиса «Drug Interaction Checker», применения метода Глобальных триггеров нежелательных явлений. Научные положения, выводы и рекомендации обоснованы, корректно сформулированы и логически вытекают из полученных результатов проведенного исследования, полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

Таким образом, диссертация Бурашниковой И.С. является завершенным научно-квалификационным трудом, в котором решена актуальная для клинической фармакологии научная задача — предложены подходы для оптимизации антипсихотической терапии, что позволяет индивидуализировать дозы антипсихотиков, снизить частоту развития дозозависимых НПР, включая ЭПР, и снизить расходы на лечение психических заболеваний.

Диссертация полностью соответствует шифру специальности и требованиям, предъявляемым ВАК МОН РФ. Данная работа полностью отвечает критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 30.07.2014 №723, от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 N 1024), а ее автор — Бурашникова И.С. заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв на диссертацию Бурашниковой И.С. подготовлен заведующим кафедрой общей и клинической фармакологии, доктором медицинских наук, профессором Сергеем Кенсариновичем Зыряновым, обсужден и утвержден на заседании кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», протокол № 2 от 28.09.2018 года.

Заведующий кафедрой
общей и клинической фармакологии
Медицинского института
ФГАОУ ВО "Российский университет
дружбы народов", доктор медицинских наук
(14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология),
профессор

С.К. Зырянов



А.Ю. Абрамов

Директор Медицинского института
ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов», доктор медицинских наук

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.
Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82
e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru