

## ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России Кетовой Галины Григорьевны 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 работы обусловлена широкой распространенностью психических заболеваний, в частности, шизофрении, их высокой социальной и экономической нагрузкой на общество, а также низкой эффективностью лечения по причине некомплаентности пациентов и высокой частоты развития нежелательных побочных реакций (НПР) при применении антипсихотиков.

Основными лекарственными средствами, используемыми для лечения шизофрении, являются антипсихотики, блокирующие DRD2 рецепторы дофамина. В то же время, характерными для них осложнениями являются гиперпролактинемия, галакторея, экстрапирамидные расстройства (ЭПР), которые тяжело переносятся пациентами и могут приводить к отказу от лечения. С внедрением атипичных антипсихотиков, имеющих некоторые особенности взаимодействия с рецепторами дофамина и серотонина, ожидалось снижение частоты развития ЭПР и гиперпролактинемии, что способствовало расширению использования атипичных антипсихотиков как в Российской Федерации, так и во всем мире. Однако, в последствии не было выявлено существенных различий в частоте и выраженности различных ЭПР при применении типичных и атипичных антипсихотиков. В то же время, стоимость атипичных антипсихотиков, зачастую представленных только

оригинальными препаратами, существенно выше по сравнению с типичными.

Известно, что широко распространенная как в общей, так и в психиатрической практике политерапия и полипрагмазия также повышает риск лекарственных осложнений. Однако, в современных научных исследованиях теме безопасности антипсихотиков уделяется гораздо меньше внимания по сравнению с изучением их эффективности. В Российской Федерации ранее не проводилось исследований, оценивающих вклад лекарственных взаимодействий в повышение риска развития ЭПР. Также в российской психиатрической практике ранее не применялся метод активного мониторинга побочных реакций – метод Глобальных триггеров ИИ.

В связи с этим, научные исследования, направленные на снижение риска развития нежелательных побочных реакций антипсихотиков, в том числе, фармакогенетические исследования, являются актуальными.

Изофермент цитохрома P450 CYP2D6 является ключевым в психиатрической практике в связи с его участием в метаболизме многих антипсихотиков и антидепрессантов. Его синтез кодируется полиморфным геном *CYP2D6*, для которого известно более 150 аллельных вариантов. В ранее проведенных исследованиях было показано, что среди представителей русской национальности, так же, как и среди европейской популяции, наиболее распространен аллель *CYP2D6\*4*, приводящий к отсутствию синтеза фермента, частота встречаемости которого достигает 17%.

Несмотря на результаты исследований, показывающих взаимосвязь между плазменной концентрацией антипсихотиков и риском развития НПР, данные об ассоциации носительства различных полиморфизмов гена *CYP2D6*, включая *CYP2D6\*4*, и развития ЭПР неоднозначны. Это может быть связано с различными критериями включения пациентов в исследование, видом оцениваемых ЭПР, этническими отличиями, особенностями фармакокинетики изучаемых антипсихотиков. В Республике

Татарстан ранее не проводилось изучение распространенности аллеля *CYP2D6\*4* и ассоциации его носительства с риском развития ЭПР.

Таким образом, диссертационная работа Бурашниковой И.С. имеет важное научное и практическое значение и направлена на повышение безопасности терапии антипсихотиками с помощью персонализации их назначения с учетом индивидуальных факторов риска, включая генетические особенности метаболизма антипсихотиков, и потенциальных межлекарственных взаимодействий, и также может способствовать повышению комплаентности, эффективности и снижению затрат при лечении психических расстройств.

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

Диссертационное исследование Бурашниковой И.С. состоит из четырех частей: 1) изучение потребления и затрат на закупку антипсихотиков в психиатрическом стационаре и фармакоэкономический анализ минимизации затрат на основании расчета стоимости 1 DDD препаратов антипсихотиков, 2) анализ спонтанных сообщений об НПР при применении типичных и атипичных антипсихотиков, зарегистрированных в подсистеме «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора, 3) анализ частоты ЭПР в психиатрическом стационаре 4) фармакогенетическое исследование ассоциации полиморфизма *CYP2D6\*4* и риска развития ЭПР при назначении галоперидола у пациентов, страдающих шизофренией.

Были проанализированы затраты и потребление антипсихотиков в ГАУЗ «РКПБ им. акад. В.М. Бехтерева МЗ РТ» с 2008 по 2012 гг., а также частота назначения препаратов-корректоров ЭПР. Был проведен анализ 2114 спонтанных сообщений об НПР при применении типичных и атипичных антипсихотиков. Проанализированы 300 историй болезни пациентов, страдающих шизофренией, с помощью методологии Глобальных триггеров. В клинической части исследования для оценки ассоциации носительства полиморфизма *CYP2D6\*4* и развития ЭПР выполнен забор образцов крови у

пациентов с диагнозом «Шизофрения», получающих галоперидол в монотерапии — по 27 пациентов с ЭПР и без них.

Автором были получены важные сведения о динамике потребления и расходов на закупку типичных и атипичных антипсихотиков в крупном психиатрическом стационаре в сравнительном аспекте. Изучение структуры НПР на уровне Российской Федерации показало высокую частоту ЭПР, их развитие преимущественно при применении галоперидола и рисперидона в средних терапевтических дозах, что обосновывает необходимость поиска путей профилактики их развития. Показано, что риск ЭПР связан с назначением клинически значимых комбинаций антипсихотиков, носительством полиморфизма *CYP2D6\*4*.

Автор сопоставил полученные результаты с российским и зарубежным опытом, проведя подробный анализ литературы. Методы исследования соответствуют его целям и задачам. Автором были использованы современные методы статистической обработки данных. Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации четко аргументированы, последовательно вытекают из содержания диссертации, соответствуют цели, задачам, результатам исследования, имеют высокую научно-практическую значимость, их обоснованность не вызывает сомнений.

#### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

Автор выбрал адекватный объект исследования и размеры выборки, проанализировал большой массив данных с использованием современных методик сбора и обработки исходной информации, что позволяет сделать обоснованные заключения. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA v10.0 («StatSoft Inc.», США).

Генотипирование на выявление полиморфизма *CYP2D6\*4* выполнено с использованием сертифицированного оборудования, имеющего соответствующую 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.

Исследование было одобрено Комитетом по этике КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол №1/06 от 07 июня 2017 г.). Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные автором, обоснованы достоверными результатами исследования, достоверность материалов подтверждена 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.

В исследовании впервые проведен сравнительный анализ НПР типичных и атипичных антипсихотиков на уровне Российской Федерации. Установлено, что в структуре НПР атипичных антипсихотиков преобладают соматические НПР (56,0 vs 37,5%,  $p < 0,0001$ ), а в структуре НПР типичных антипсихотиков — ЭПР (58,4 vs 25,1%,  $p < 0,0001$ ). Максимальное число ЭПР было зарегистрировано для типичного антипсихотика галоперидола (240 (43,01%)) и атипичного антипсихотика рисперидона (116 (49,15%)), которые широко востребованы в клинической психиатрической практике.

Впервые с помощью методологии АТС/DDD ВОЗ автором была оценена взаимосвязь между динамикой потребления типичных и атипичных антипсихотиков и препаратов-корректоров ЭПР как индикатора частоты развития ЭПР. Было показано увеличение потребления препаратов-корректоров ЭПР с 12,06 до 17,49 DDD/100 койко-дней и затрат на их закупку почти в 3,5 раза с 2008 по 2012 гг., на фоне роста потребления и расходов на закупку атипичных антипсихотиков за аналогичный период.

Впервые автором была использована методология Глобальных триггеров для оценки частоты ЭПР в отечественной психиатрической практике (триггер ЭПР - назначение тригексифенидила и биперидена). Была показана высокая точность этого триггера (чувствительность 0,8652, специфичность — 0,8821, PPV — 0,77, NPV — 0,93). Выявляемость ЭПР с

помощью методологии Глобальных триггеров у больных шизофренией составила 30%, что в 11,5 раз выше по сравнению с выявляемостью при помощи спонтанного репортирования ( $p < 0,0001$ ).

Впервые с помощью ресурса «Drug Interaction Checker» был показан вклад лекарственных взаимодействий в развитие ЭПР: выявлена широкая распространенность назначения потенциально опасных и клинически значимых комбинаций (38 и 45%, соответственно, для галоперидола, 15 и 75%, соответственно, для рисперидона).

Впервые было проведено клиническое фармакогенетическое исследование ассоциации носительства полиморфизма rs3892097 гена *CYP2D6* (аллель *CYP2D6\*4*) (маркер 1846G>A) и развития ЭПР при применении галоперидола у пациентов, страдающих шизофренией. Установлено достоверное преобладание генотипа 1846GA и аллеля 1846A в группе пациентов с ЭПР по сравнению с пациентами без ЭПР (51,9% vs 14,8%,  $p = 0,0084$ , и 29,6% vs 11,1%,  $p = 0,03$ ).

#### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Полученные в исследовании данные указывают на необходимость оптимизации применения антипсихотиков, в частности, снижения риска развития ЭПР и других НПР за счет их прогнозирования и учета факторов риска — потенциальных межлекарственных взаимодействий, генетических особенностей пациентов.

Выявленная достоверная ассоциация между развитием ЭПР при применении галоперидола и носительством аллеля *CYP2D6\*4* обосновывает целесообразность генотипирования на носительство данного полиморфизма для оптимизации его дозирования и снижения частоты ЭПР и других дозозависимых НПР.

Результаты настоящего исследования могут стать основой для разработки персонализированных алгоритмов по повышению безопасности использования галоперидола, способствовать повышению комплаентности и

эффективности лечения пациентов с психической патологией, а также снижению затрат. Они также могут быть использованы в образовательном процессе в рамках подготовки специалистов по профилю «Клиническая фармакология», «Наркология», «Психиатрия».

### **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертация изложена на 163 страницах печатного текста, включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, главы результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы.

Во введении сформулированы актуальность темы диссертации, степень разработанности проблемы, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, соответствие паспорту специальности, материалы и методы диссертационного исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов.

В обзоре литературы автор представляет глубокий анализ проблемы низкой комплаентности и недостаточной эффективности психофармакотерапии шизофрении, связанной с развитием побочных эффектов, приводит данные о сравнительной структуре НПР при применении типичных и атипичных антипсихотиков и факторы риска их развития, включая генетические особенности пациентов, а также описывает основные методы мониторинга НПР. Автором приведены факты, обосновывающие необходимость персонализации применения антипсихотиков.

В главе «Материалы и методы» связно и подробно описан дизайн каждого этапа исследования, все методики изложены грамотным научным языком, их выбор четко обоснован. Применены адекватные статистические методики.

В главе «Результаты собственных исследований» представлены данные, полученные автором лично. Все разделы исследования логично связаны между собой.

В заключении обобщены и проанализированы результаты собственных исследований. Выводы и рекомендации логично вытекают из содержания

диссертации, отражают поставленные задачи, аргументированы и имеют научно-практическую значимость.

Список литературы включает 277 источников, из них 55 отечественных и 222 иностранных. Работа содержит 32 таблицы и 10 рисунков.

Диссертация и автореферат структурированы и оформлены в соответствии с ГОСТ Р.7.0.11-2011. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

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

Принципиальных замечаний к работе нет.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Бурашниковой Ирины Сергеевны «Клинико-фармакологические подходы к оптимизации применения антипсихотиков в психиатрическом стационаре (фармакоэкономика, фармакоэпидемиология, мониторинг побочных реакций, фармакогенетика)», выполненная под руководством члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Сычева Дмитрия Алексеевича и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология, является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором содержится решение актуальной для клинической фармакологии научной задачи — предложены подходы по оптимизации применения антипсихотиков за счет проведения фармакогенетического тестирования на носительство полиморфизма rs3892097 гена *CYP2D6* (аллель *CYP2D6\*4*), что позволяет индивидуализировать дозы антипсихотиков, снизить частоту развития дозозависимых НПР и снизить расходы на лечение антипсихотиками.

