

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего учебной частью кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Шамова Сергея Александровича на диссертацию Скрябина Валентина Юрьевича на тему: «Персонализированный подход к назначению диазепама у пациентов с разными клиническими вариантами синдрома отмены алкоголя (фармакогенетические и фармакокинетические аспекты)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.27 – наркология (медицинские науки) и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

### **Актуальность темы исследования**

Злоупотребление алкоголем связано с ухудшением здоровья, снижением и утратой трудоспособности, повышением риска преждевременной смерти, значительными экономическими потерями и представляет серьезную общественную и медицинскую проблему. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), во всем мире в результате вредного употребления алкоголя ежегодно происходит 3 миллиона смертей, что составляет 5,3% всех случаев смерти. Считается, что развитие синдрома отмены алкоголя (СОА) является наиболее частой причиной обращения за специализированной медицинской помощью. Бензодиазепины являются предпочтительным выбором при лечении СОА, особенно для профилактики и лечения опасных осложнений.

Несмотря на высокую частоту применения бензодиазепиновых транквилизаторов в рутинной клинической практике, их применение нередко сопряжено с развитием нежелательных лекарственных реакций (НЛР), а перекрестная толерантность этой группы лекарственных средств с алкоголем

приводит к тому, что для достижения эффекта назначается максимальная или субмаксимальная суточная доза. По данным литературы, у 10-30% пациентов отмечается СОА, резистентный к терапии, и наблюдается отсутствие терапевтического эффекта на фоне применения возрастающих дозировок бензодиазепинов. По этой причине вопрос об эффективности и безопасности лечения СОА бензодиазепинами остается открытым и существует необходимость внедрения в наркологическую практику современных научно обоснованных персонализированных подходов к назначению терапии. Недостаточные и избирательные эффективность и безопасность бензодиазепинов при их назначении пациентам с СОА могут быть обусловлены генетическими различиями между пациентами, что может являться предметом фармакогенетического анализа.

Таким образом, актуальность диссертационного исследования В.Ю. Скрябина, направленного на поиск новых и эффективных способов оптимизации режима дозирования бензодиазепиновых транквилизаторов при их назначении пациентам с СОА, не вызывает сомнения.

### **Научная новизна**

Научная новизна исследования определяется систематизацией полученных новых данных об эффективности и безопасности диазепама при его назначении пациентам с разными клиническими вариантами СОА, а также разработкой критериев прогнозирования эффективности и безопасности психофармoterапии СОА диазепамом на основе фармакогенетического тестирования.

Автором впервые в России оценена эффективность и безопасность терапии диазепамом при его назначении пациентам с разными клиническими вариантами СОА и установлено, что показатели эффективности и безопасности терапии диазепамом не зависят от клинических вариантов СОА. Установлено, что эффективность терапии диазепамом снижается у носителей минорного аллеля *CYP2C19\*17 (-806C>T, rs12248560)*, а носительство минорного аллеля *CYP2C19\*2 (681G>A, rs4244285)*, *CYP3A4\*22 (C>T intron 6, rs35599367)* и

*CYP3A5\*3 (6986A>G, rs776746)* ухудшает профиль безопасности диазепама.

Результаты исследования продемонстрировали наличие прямо пропорциональной зависимости безопасности терапии диазепамом от активности изофермента CYP3A4, участвующего в его метаболизме: чем выше активность изофермента, тем выше безопасность психофармакотерапии диазепамом у пациентов с СОА. В то же время, автором доказано отсутствие связи между уровнем экспрессии *CYP3A4*, оцененной по уровню плазменной концентрации микро-РНК *miR-27b*, и эффективностью и безопасностью терапии диазепамом.

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

Данные, полученные В.Ю. Скрябиным, имеют большое значение для клинической практики. Автором сформулирована концепция персонализированного подхода к терапии диазепамом у пациентов с СОА. Предложена идея использования комплекса фармакогенетических (полиморфизмы генов *CYP2C19*, *CYP3A4* и *CYP3A5*), фармакометаболомных (активность изофермента CYP3A4) и фармакотранскриптомных (плазменные концентрации микро-РНК *miR-27b*) биомаркёров с целью повышения эффективности и безопасности терапии диазепамом пациентов с СОА. Применение комплексного клинического и фармакогенетического исследования позволит практикующим специалистам персонализировать лечебные подходы для пациентов с СОА, повысить качество терапии диазепамом, а также обеспечить оптимальный выбор начальной дозировки данного лекарственного средства. Учитывая, что на сегодняшний день бензодиазепины широко применяются не только психиатрами-наркологами, но и врачами общей практики, решение проблемы прогнозирования эффективности и безопасности проводимой терапии приобретает важное медицинское значение, поскольку в большинстве случаев подбор дозировок данных лекарственных средств осуществляется врачами эмпирически. Таким образом, применение разработанной прогностической модели будет отвечать существующим потребностям практического здравоохранения, и способствовать повышению

качества лечения пациентов. Практическая значимость работы дополнительно подтверждается сформулированными автором краткими практическими рекомендациями.

### **Обоснованность и достоверность полученных результатов**

Данные диссертационного исследования были получены с использованием выверенного дизайна и апробированных методик. В рамках диссертационного исследования использована достаточная выборка больных (обследованы 100 пациентов с СОА), материал диссертации соответствует цели и задачам работы. Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, четко аргументированы и обоснованы, что свидетельствует о сложившихся у автора навыках научного анализа и свободном владении материалом. Основные положения диссертационной работы базируются на детальном анализе материала собственного исследования. Выводы диссертации закономерно вытекают из основных научных положений, защищаемых автором, имеют важное научное и практическое значение, логично вытекают из полученных результатов проведенного исследования и соответствуют поставленной цели и задачам. Достоверность результатов исследования обеспечена строгим соблюдением принципов доказательной медицины.

Основные положения диссертационной работы представлены на общероссийских и международных конференциях, по теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из которых 5 статей в рецензируемых научных изданиях, входящих в перечень ВАК, и 3 англоязычных статьи в журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus.

### **Структура и основное содержание работы**

Диссертация построена по традиционному типу и состоит из введения, основной части (обзора литературы, материала и методов исследования, глав, отражающих результаты собственных исследований и их обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованных

источников. Библиографический указатель включает 188 источников, из них 59 на русском языке и 129 зарубежных публикаций. Текст диссертации хорошо структурирован, изложен последовательно и логично на 147 страницах машинописного текста. Работа иллюстрирована 31 таблицей и 30 рисунками.

Во введении изложены актуальность проблемы и научная новизна исследования, сформулированы цель и задачи работы, ее научная и практическая ценность.

Обзор литературы соответствует теме диссертации и отражает современные представления о патогенезе СОА, а также об особенностях фармакокинетики, фармакодинамики и фармакогенетики бензодиазепиновых транквилизаторов. Обзор литературы позволяет сделать вывод о том, что автор хорошо ориентируется в изучаемой проблеме, демонстрирует умение анализировать материал и делать логические выводы, что позволяет акцентировать внимание на научно-практических вопросах и проблемах, требующих дальнейшего изучения.

В главе «Материал и методы исследования» приводится описание пациентов, принимавших участие в исследовании, а также применявшимся методов исследования и статистического анализа. В работе были применены клинико-психопатологический, экспериментально-психологический, психометрический, лабораторный и фармакогенетические методы исследования. Статистическая обработка результатов проведена с использованием актуальных статистических методов анализа, что позволило получить достоверные результаты.

В третьей главе описана взаимосвязь между клиническими вариантами СОА и тяжестью его проявлений, оценённой с помощью психометрических шкал; приведены результаты оценки эффективности и безопасности терапии диазепамом при его назначении пациентам с разными клиническими вариантами СОА. Кроме того, показана взаимосвязь между эффективностью и безопасностью терапии диазепамом у пациентов с носительством различных генотипов по генам, кодирующими изоферменты цитохрома Р-450, описана связь активности изофермента CYP3A4 с безопасностью терапии диазепамом.

Активность изофермента оценивалась с помощью современной неинвазивной методики по метаболическому отношению концентрации 6-β-гидроксикортизола к кортизолу в моче. Показано отсутствие связи между уровнем экспрессии *CYP3A4*, оценённой по уровню плазменной концентрации микро-РНК *miR-27b*, и показателями эффективности и безопасности терапии diazepamом, а также фармакокинетическими параметрами.

В четвертой главе кратко изложены результаты исследования, проведено их обсуждение и сопоставление с имеющимися литературными данными. Результаты изложены подробно и последовательно, что способствует логически обоснованному формулированию выводов, подробному и глубокому обоснованию основных положений, выносимых на защиту. Выводы логически вытекают из результатов проведенного исследования.

Диссертационная работа Скрябина В.Ю. является завершенной научно-квалификационной работой, оформлена в соответствии с ГОСТом.

Автореферат в полной мере отражает структуру и основное содержание диссертации.

Принципиальные замечания и вопросы по содержанию диссертационной работы отсутствуют, и в целом диссертация заслуживает самой высокой оценки. По тексту имеются отдельные стилистические неточности, которые не снижают положительного впечатления от работы.

## **Заключение**

Диссертационная работа Скрябина Валентина Юрьевича «Персонализированный подход к назначению diazepama у пациентов с разными клиническими вариантами синдрома отмены алкоголя (фармакогенетические и фармакокинетические аспекты)», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.27 – Наркология (медицинские науки) и 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение одной из актуальных проблем современной наркологии – повышение эффективности и

безопасности терапии diazepamom у пациентов с синдромом отмены алкоголя.

Актуальность диссертационного исследования, его научная новизна, теоретическая и практическая значимость позволяют заключить, что диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842 (редакция от 01.10.2018 г., с изменениями от 26.05.2020 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени по специальностям 14.01.27 – Наркология (медицинские науки) и 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

профессор, заведующий учебной частью  
кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии  
ФГБОУ ВО «Московский государственный  
медицинско-стоматологический университет  
имени А.И. Евдокимова» Минздрава России  
(127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1  
Email: msmsu@msmsu.ru, Тел.: (495) 609-67-00)

 Шамов С.А.

доктор медицинских наук  
(шифр специальности  
14.01.27 — наркология;  
14.01.06 — психиатрия)

Подпись д.м.н., профессора С.А. Шамова удостоверяю:

Учёный секретарь  
ФГБОУ ВО «Московский государственный  
медицинско-стоматологический университет  
имени А.И. Евдокимова» Минздрава России  
Заслуженный врач РФ,  
доктор медицинских наук, профессор



 Васюк Ю.А.

«18» февраля 2021 г.