

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующей лабораторией психофармакологии, главного научного сотрудника Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова» Ворониной Татьяны Александровны 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**

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время алкоголь употребляют 2,3 миллиарда человек. Многочисленные негативные медицинские, социально-демографические, экономические и морально-этические последствия алкоголизма делают его одним из наиболее тяжёлых и опасных заболеваний для всего человечества. Синдром отмены алкоголя (СОА) представляет собой состояние, при котором пациенты чаще всего обращаются к врачам-психиатрам-наркологам за помощью. Существующие программы терапии СОА обязательно включают в себя бензодиазепиновые транквилизаторы (БДТ), препаратом выбора среди которых является диазепам.

С момента внедрения в клиническую практику, БДТ входят в число наиболее часто назначаемых препаратов во всём мире. Эти препараты обладают наилучшей доказательной базой эффективности и считаются «золотым стандартом» для лечения СОА. Однако, несмотря на высокую частоту применения БДТ в рутинной клинической практике, подбор их дозировок чаще всего носит эмпирический характер. При этом в ряде случаев наблюдается отсутствие терапевтического эффекта на фоне применения возрастающих дозировок БДТ, а перекрёстная толерантность к алкоголю и БДТ зачастую является причиной применения последних в высоких дозах (так, у 10-30% пациентов отмечается СОА, резистентный к лечению), что увеличивает риск развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР). В целом, несмотря на непродолжительную длительность курса, терапия СОА БДТ часто сопряжена с развитием дозозависимых НЛР и фармакорезистентности (ФР).

Диазепам, как и некоторые другие БДТ, обладает такими преимуществами, как быстрое начало действия и высокая эффективность. Кроме того, его активный метаболит дезметилдиазепам, также обладающий фармакологической активностью, удлиняет период действия препарата, вследствие чего их концентрация снижается постепенно, и СОА протекает в более мягкой форме. К числу наиболее часто возникающих НЛР на фоне применения диазепама относятся амнезия, головокружение, атаксия, спутанность сознания, седация, депрессия и тахикардия.

Проведенные к настоящему времени исследования, демонстрируют влияние полиморфизма генов *CYP2C19* и *CYP3A4*, кодирующих элементы фармакокинетики и фармакодинамики диазепама, на показатели эффективности и безопасности терапии. Однако на сегодняшний день фармакогенетика препаратов из группы БДТ мало изучена у пациентов с СОА, а в России ранее не проводилось фармакогенетических исследований диазепама.

Таким образом, анализ отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о существующей проблеме: несмотря на то, что диазепам является удобным для применения в клинической практике препаратом, который назначается большому количеству пациентов, его применение осуществляется эмпирически, поэтому разработка персонализированного похода к назначению диазепама с целью повышения эффективности и безопасности терапии является актуальной задачей.

В связи с вышеизложенным, диссертационное исследование Валентина Юрьевича Скрябина, посвященное исследованию возможностей персонализированного подхода к назначению диазепама пациентам с разными клиническими вариантами синдрома отмены алкоголя, является актуальным, теоретически обоснованным исследованием, имеющим важное значение для наркологии, фармакологии, клинической фармакологии и практической медицины.

### **Научная новизна**

Диссертационная работа имеет высокую степень научной новизны.

В работе впервые доказано, что применение разработанного автором и предложенного персонализированного подхода позволяет снизить риск развития нежелательных реакций и фармакорезистентности терапии диазепамом у пациентов с СОА.

Впервые 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.

Высокую степень научной новизны имеют полученные автором данные о том, что безопасность терапии диазепамом зависит от активности изофермента *CYP3A4*,участвующего в метаболизме диазепама, которая оценивалась по отношению концентрации 6-β-гидроксикортизола к концентрации кортизола в моче (метаболическое отношение 6β-гидроксикортизол / кортизол). Установлено, что чем выше активность изофермента *CYP3A4*, тем выше безопасность психофармакотерапии диазепамом у пациентов с СОА ( $r_s = -0,425$ ,  $p = 0,019$ ). Автором доказано отсутствие связи между уровнем экспрессии *CYP3A4*, оцененной по уровню плазменной концентрации микро-РНК *miR-27b*, и эффективностью терапии диазепамом ( $r = -0,086$ ,  $p = 0,639$ ), а также безопасностью терапии ( $r_s = -0,021$ ,  $p > 0,05$ ).

Таким образом, впервые разработаны критерии прогнозирования эффективности и безопасности психофармакотерапии СОА диазепамом на основе фармакогенетического тестирования.

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

В.Ю. Скрябиным сформулирована концепция персонализированного подхода к терапии диазепамом у пациентов с различными вариантами 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 для решения проблемы повышения эффективности и безопасности терапии диазепамом пациентов с СОА. Диссертационная работа позволила выявить значение фармакогенетических, фармакометаболических и фармакотранскриптомных биомаркеров в прогнозировании эффективности и безопасности применения диазепама при лечении различных вариантов СОА и показала перспективность их использования в наркологической практике с расширением границ применимости полученных результатов в других областях медицины.

Применение комплексного клинического и фармакогенетического исследования позволит повысить качество психофармакотерапии диазепамом, а также обеспечить оптимальный выбор начальной дозировки препарата. Учитывая, что на сегодняшний день БДТ являются основой лечения СОА, и что препараты этой группы продолжают широко применяться не только психиатрами и психиатрами-наркологами, но и врачами общей практики, решение проблемы прогнозирования эффективности и безопасности психофармакотерапии приобретает важное медицинское значение, поскольку в большинстве случаев подбор их дозировок осуществляется врачами эмпирически. Таким образом, применение разработанной прогностической модели отвечает существующим потребностям практического здравоохранения, и способствует повышению качества лечения пациентов.

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

Материалом работы явились данные изучения влияния фармакогенетических, фармакометаболитических и фармакотранскриптомных биомаркеров на показатели эффективности и безопасности терапии диазепамом у 100 пациентов с СОА. Объем выборки является достаточным. Проведение подробного обследования, включающего оценку клинико-динамических особенностей заболевания, данных общеклинических и современных высокоинформационных лабораторных методов исследования в динамике, современные методы статистической обработки результатов позволили диссидентанту сформулировать положения,

выводы и практические рекомендации, которые дают полное представление о концепции диссертации.

Основные положения диссертации широко представлены на общероссийских и международных конференциях.

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

Диссертация состоит из оглавления, введения, основной части (обзора литературы, материала и методов исследования, глав, отражающих результаты собственных исследований и их обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, насчитывающего 188 источников, в том числе 129 зарубежных публикаций. Работа изложена на 147 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 31 таблицей, 30 рисунками и 3 приложениями.

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

Обзор литературы отражает современные представления о патогенезе СОА и об особенностях фармакокинетики, фармакодинамики и фармакогенетики БД. Автор раскрывает проблему низкой эффективности и безопасности терапии пациентов с СОА и обсуждает возможность использования персонализированного подхода к назначению диазепама с целью снижения риска развития НЛР и фармакорезистентности. Диссертант отмечает недостаточное количество исследований, посвященных изучаемой проблеме, противоречивость имеющихся данных, что и послужило основанием для проведения настоящей работы.

Во второй главе (материал и методы исследования) приводится описание наблюдавшихся больных, 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 продемонстрирована связь 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. Продемонстрировано отсутствие связи между уровнем экспрессии *CYP3A4*, оценённой по уровню плазменной концентрации микро-РНК *miR-27b*, и показателями эффективности и безопасности терапии диазепамом, а также фармакокинетическими параметрами.

В четвертой главе кратко изложены результаты исследования, проведено их обсуждение и сопоставление с имеющимися литературными данными.

Далее, приводится заключение по результатам полученных исследований, обоснованные выводы и практические рекомендации.

Автореферат полностью отражает структуру и содержание диссертации.

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.

Принципиальных замечаний и возражений по работе нет. Среди отдельных недостатков можно отметить некоторые опечатки, которые не носят принципиального характера и не снижают ценности диссертационного исследования.

При ознакомлении с диссертацией возникли вопросы, которые носят дискуссионный, уточняющий характер:

1 Какие бензодиазепиновые транквилизаторы, кроме диазепама, наиболее часто применяются у пациентов с СОА?

2 Какие особенности и преимущества у диазепама по сравнению с другими бензодиазепиновыми транквилизаторами при выборе его для лечения пациентов с СОА?

3 Диссертационная работа позволила впервые выявить значимость фармакогенетических и фармакотранскриптомных биомаркеров в прогнозировании эффективности и безопасности применения диазепама при лечении различных вариантов СОА и показала перспективность их использования в наркологической практике. Имеется ли возможность запатентовать это исследование, несмотря на имеющиеся публикации?

### Заключение

Диссертация Скрябина Валентина Юрьевича «Персонализированный подход к назначению диазепама 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 законченной научно-квалификационной работой, содержит

решение крупной научной проблемы – разработка и внедрение персонализированного подхода к назначению диазепама у пациентов с синдромом отмены алкоголя с целью повышения эффективности и безопасности терапии. По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований, теоретической и практической значимости представленная диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (с изменениями от 21.04.2016 года №335), 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:

Заведующая лабораторией психофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», главный научный сотрудник, доктор медицинских наук (шифр специальности 14.03.06 — фармакология, клиническая фармакология), профессор, заслуженный деятель науки РФ.

Татьяна Александровна Воронина

«ХI 01 2021 г.

Подпись профессора Т.А. Ворониной заверяю.

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», кандидат биологических наук

Валентина Александровна Крайнева

Адрес: 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д.8. Телефон: 8(499)151-18-81, e-mail: [zakusovpharm@mail.ru](mailto:zakusovpharm@mail.ru)

