

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО

«Санкт-Петербургский государственный Университет  
Правительства Российской Федерации»

С.В. Микушев

2021 года



### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Скрябина Валентина Юрьевича на тему: «Персонализированный подход к назначению диазепам у пациентов с разными клиническими вариантами синдрома отмены алкоголя (фармакогенетические и фармакокинетические аспекты)», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.27 – наркология; 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

**Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности.** По данным эпидемиологических и социологических исследований, недавно опубликованным в России и за рубежом, на сегодняшний день проблема злоупотребления алкоголем и алкогольной зависимости сохраняет свою актуальность. Многочисленные негативные медицинские, социально-демографические, экономические и морально-этические последствия алкоголизма делают его одним из наиболее тяжёлых и опасных заболеваний для всего человечества. По данным исследования «Глобальное бремя болезней» за 2017 год, проведённого Институтом по измерению показателей здоровья и оценке состояния здоровья при Вашингтонском университете, употребление алкоголя находится на четвёртом месте из всех факторов риска преждевременной смертности и инвалидности среди мужчин в мире. Проблема смертности, прямо или опосредованно вызванной употреблением алкоголя, актуальна и для Российской Федерации.

Синдром отмены алкоголя (СОА) представляет собой состояние, при котором пациенты, имеющие сформированный синдром зависимости от алкоголя, чаще всего обращаются к психиатру-наркологу за помощью. Клинически СОА проявляется особым симптомокомплексом, объединяющим в себе разнообразные соматические, неврологические и психические расстройства, выраженность которых обычно индивидуальна, что позволяет выделять разные клинические варианты СОА. В настоящее время в клинической практике чаще всего пользуются классификацией СОА по группам симптомов, преобладающих в клинической картине, с

выделением четырёх основных вариантов: нейровегетативного, церебрального, висцерального и психопатологического.

Существующие программы терапии СОА обязательно включают в себя бензодиазепиновые транквилизаторы, препаратом выбора среди которых является диазепам. Это связано с тем, что фармакодинамика бензодиазепинов, являющихся агонистами ГАМК-рецепторов, сходна с механизмом действия алкоголя. Однако, несмотря на высокую частоту применения в клинической практике и непродолжительную длительность курса, подбор дозировок бензодиазепинов чаще всего осуществляется эмпирически. При этом в случае их назначения в дозировках, превышающих среднетерапевтические, высок риск возникновения дозозависимых нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Кроме того, у ряда пациентов наблюдается отсутствие терапевтического эффекта на фоне применения возрастающих дозировок бензодиазепиновых транквилизаторов, что приводит к развитию тяжёлых форм СОА.

Известно, что у разных пациентов наблюдается разная клиническая эффективность препаратов из группы бензодиазепиновых транквилизаторов. Это связано с тем, что активность ферментов системы цитохрома P450 генетически детерминирована, и в зависимости от генотипа выделяют «медленных», «промежуточных» и «ультрабыстрых» метаболизаторов. В настоящее время проведенные исследования установили влияние полиморфизмов генов *CYP2C19* и *CYP3A4* на фармакокинетику бензодиазепиновых транквилизаторов.

Представленные данные отражают актуальность и практическую значимость диссертационной работы Скрябина Валентина Юрьевича, посвященной разработке персонализированного подхода к назначению диазепама у пациентов с СОА с целью повышения эффективности и безопасности терапии.

Задачи диссертационного исследования последовательно вытекают из поставленной цели, соотносятся с положениями работы, выносимыми на защиту, и последовательно решены в ходе исследования.

**Научная новизна исследования и полученных результатов.** Автором доказано, что применение предложенного персонализированного подхода позволит снизить риск развития нежелательных лекарственных реакций и фармакорезистентности терапии диазепамом у пациентов с СОА.

Впервые в России оценена эффективность и безопасность терапии диазепамом при его назначении пациентам с разными клиническими вариантами СОА. Установлено, что показатели эффективности и безопасности терапии диазепамом не зависят от клинических вариантов СОА.

Показано, 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 диазепамов.

Доказано, что безопасность терапии диазепамом зависит от активности изофермента *CYP3A4*, участвующего в метаболизме диазепамов, которая оценивалась по отношению концентрации 6-β-гидрокортизола к концентрации кортизола в моче (метаболическое отношение 6β-гидрокортизол / кортизол). Установлено, что чем выше активность изофермента *CYP3A4*, тем выше безопасность психофармакотерапии диазепамом у пациентов с СОА.

Доказано отсутствие связи между уровнем экспрессии *CYP3A4*, оцененной по уровню плазменной концентрации микро-РНК *miR-27b*, и эффективностью терапии диазепамом, а также безопасностью терапии.

Впервые разработаны критерии прогнозирования эффективности и безопасности психофармакотерапии СОА диазепамом на основе фармакогенетического тестирования.

**Теоретическое и практическое значение диссертации.** Теоретическая значимость работы заключается в формулировке концепции персонализированного подхода к терапии диазепамом у пациентов с различными вариантами СОА, в развитие которой предложена научная идея использования комплекса фармакогенетических (полиморфизмы генов *CYP2C19*, *CYP3A4* и *CYP3A5*), фармакометаболических (активность изофермента *CYP3A4*) и фармакотранскриптомных (плазменные концентрации микро-РНК *miR-27b*) биомаркёров для решения проблемы повышения эффективности и безопасности терапии диазепамом пациентов с СОА. Предложенная идея позволила выявить закономерности исследуемого явления – значение фармакогенетических, фармакометаболических и фармакотранскриптомных биомаркёров в прогнозировании эффективности и безопасности применения диазепамов при лечении различных вариантов СОА. Доказана перспективность использования их в наркологической практике с расширением границ применимости полученных результатов в других областях медицины.

Практическая значимость работы заключается в том, что применение комплексного клинического и фармакогенетического исследования позволит повысить качество психофармакотерапии диазепамом, а также обеспечить оптимальный выбор начальной дозировки препарата. Учитывая, что на сегодняшний день бензодиазепины продолжают широко применяться не только психиатрами-наркологами, но и врачами общей практики, решение проблемы прогнозирования эффективности и безопасности психофармакотерапии приобретает важное медицинское значение.

**Соответствие содержания диссертации паспорту специальности.** Диссертационное исследование Скрябина Валентина Юрьевича соответствует формуле специальности 14.01.27 – Наркология (медицинские науки) и областям исследования: п. 1 – «Биологические основы зависимости от психоактивных веществ: разработка в условиях эксперимента новых фармакологических средств и методов для профилактики и лечения зависимости от психоактивных веществ, апробация и внедрение их в клиническую практику»; п. 2 – «Клиника алкоголизма, наркоманий и токсикоманий: клинические варианты алкоголизма, наркоманий и токсикоманий»; а также формуле специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) и областям исследования: п. 4 – «Исследование взаимодействий между организмом и лекарственными средствами, изучение их фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция фармакологических параметров с биологических моделей на человека»; п. 7 – «Исследование фармакокинетики лекарственных средств у здоровых добровольцев и пациентов»; п. 18 – «Разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учётом их индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности)».

**Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и предложений, сформулированных в диссертации.** Результаты работы получены на основе общенаучных и апробированных специальных методов исследования с позиции доказательной медицины. Степень достоверности результатов определяется достаточным объемом выборки (100 пациентов), применением в рамках системного подхода клинико-психопатологического, психометрического, лабораторного и статистического методов.

Основные положения диссертационной работы базируются на детальном анализе материала собственного исследования, достаточно полно и разнообразно представлены полученные результаты, приведено полноценное обсуждение. Выводы диссертации закономерно вытекают из трех основных научных положений, защищаемых автором, имеют важное научно-практическое значение, логично вытекают из полученных результатов проведенного исследования и соответствуют поставленной цели и задачам.

Сформулированные в диссертационной работе положения, выводы и рекомендации аргументированы и логически обоснованы исходя из системного анализа результатов исследования.

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 5 статей в рецензируемых научных изданиях, входящих в перечень ВАК, и 3 англоязычные статьи в журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus.

**Реализация результатов исследования.** Результаты исследования были доложены и обсуждены на следующих научных конференциях: Всероссийская конференция с международным участием «Междисциплинарные подходы к изучению психического здоровья человека и общества», (29 октября 2018 года, Москва); 27th Congress of the European Psychiatric Association, (06-09 апреля 2019 года, Варшава, Польша); Международный конгресс Королевского колледжа психиатров, (01-04 июля 2019 года, Лондон, Великобритания); 32nd European College of Neuropsychopharmacology Congress, (07-10 сентября 2019 года, Копенгаген, Дания); Третья Европейская конференция по аддиктивному поведению и зависимостям «Lisbon Addictions 2019», (23-25 октября 2019 года, Лиссабон, Португалия).

**Содержание диссертации и ее оценка.** Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста, состоит из введения; обзора литературы; главы – материал и методы исследования; главы, посвящённой результатам собственных исследований; главы – обсуждение результатов исследования и заключение; выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 188 источников, из которых 129 зарубежные, списка сокращений. Работа иллюстрирована 31 таблицей, 30 рисунками и 3 приложениями.

Во введении отражена актуальность темы диссертационной работы, описаны цели и задачи исследования, выделены научная новизна и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы в авторском преломлении отражает современные представления о патогенезе СОА и об особенностях фармакокинетики, фармакодинамики и фармакогенетики бензодиазепиновых транквилизаторов. 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 приведены клиническое описание больных, а также методы их обследования и лечения. 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. Показана взаимосвязь между эффективностью и безопасностью терапии диазепамом у пациентов с носительством различных генотипов по генам, кодирующим 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-гидрокортизола 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 диазепамом, а также фармакокинетическими параметрами.

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

Все цифровые данные обработаны с использованием методов современной статистики, достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Работа написана хорошим литературным языком, наглядно иллюстрирована таблицами и рисунками, которые полностью представлены в приложении к диссертации.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с необходимыми требованиями и в полной мере отражает содержание работы.

Представленная работа производит хорошее впечатление и не имеет принципиальных замечаний.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа 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 персонализированного подхода к терапии диазепамом пациентов с разными клиническими вариантами синдрома отмены алкоголя на основе омиксных биомаркеров с целью повышения ее эффективности и безопасности.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Скрябина Валентина Юрьевича 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 ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.27 – наркология (медицинские науки) и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки). Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры психиатрии и наркологии и кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», протокол №5 от «14» января 2021 года.

Заведующая кафедрой психиатрии и наркологии  
Санкт-Петербургского государственного университета  
доктор медицинских наук, профессор

«18» 01 2021 г.

Н.Н. Петрова

Заведующая кафедрой фармакологии  
Санкт-Петербургского государственного университета  
доктор биологических наук

«18» 01 2021 г.

К.В. Ленская

Адрес: 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9.

Телефон: +7 (812) 328-20-00

Email: spbu@spbu.ru

