

ОТЗЫВ

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

Диссертационная работа В.Ю. Скрябина посвящена решению одной из важных проблем наркологии – повышению эффективности и безопасности терапии алкогольной зависимости, в частности, синдрома отмены алкоголя (СОА). Несмотря на то, что бензодиазепиновые транквилизаторы широко применяются для лечения СОА, вопрос об эффективности и безопасности проводимого лечения остается открытым и существует необходимость внедрения в наркологическую практику современных научно обоснованных персонализированных подходов к назначению терапии. Вопросы терапии СОА бензодиазепиновыми транквилизаторами достаточно хорошо освещены в отечественных и зарубежных источниках, однако публикации, посвященные комплексному применению фармакотерапии с использованием фармакогенетического анализа, крайне немногочисленны. Актуальность фармакогенетических исследований обусловлена перспективами развития персонализированной терапии на основе генетического тестирования пациентов, которое активно внедряется в клиническую практику.

Научная новизна работы заключается, прежде всего, в том, что автором оценена эффективность и безопасность терапии диазепамом при его назначении пациентам с разными клиническими вариантами СОА. Впервые установлены частоты распределения аллелей и генотипов по полиморфным маркерам генов *CYP2C19* (681G>A, 636 G>Aи - 806C>T), *CYP3A4* (C>T intron 6) и *CYP3A5* (6986A>G) у пациентов с СОА и определено их влияние на показатели эффективности и безопасности терапии диазепамом. Впервые оценена взаимосвязь между показателями эффективности и безопасности диазепам и активностью изофермента *CYP3A4*, участвующего в биотрансформации препарата. Автором разработаны критерии прогнозирования эффективности и безопасности психофармакотерапии СОА диазепамом на основе фармакогенетического тестирования. Обоснована целесообразность предварительного выполнения фармакогенетического тестирования пациентов, проходящих стационарное лечение по поводу СОА и получающих в качестве терапии диазепам, независимо от имеющегося у них клинического варианта СОА. Это позволит повысить эффективность и безопасность психофармакотерапии и в случае необходимости проводить её коррекцию. Практические рекомендации сформулированы четко и будут полезны в наркологической практике.

Шесть выводов работы обоснованы и аргументированы. Основные результаты диссертационного исследования опубликованы в ведущих научных изданиях, входящих в перечень ВАК, а также англоязычных статьях в журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus. представлены докладами на международных и всероссийских научно-практических конференциях.

Автореферат дает четкое представление о проделанной работе, оформлен в соответствии с нормативными требованиями, изложен на 24 страницах машинописного текста, иллюстрирован таблицами и рисунками.

ОТЗЫВ

**на автореферат 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
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальностям 14.01.27 – наркология и 14.03.06 – фармакология,
клиническая фармакология**

Проблема эффективного и безопасного лечения синдрома отмены алкоголя (СОА) бензодиазепиновыми транквилизаторами относится к числу важнейших проблем современной клинической медицины. Это обусловлено широкой распространенностью злоупотребления алкоголем и алкогольной зависимости. По данным ВОЗ, в настоящее время алкоголь употребляют 2,3 миллиарда человек, а злоупотребление алкоголем стало причиной смерти 3 миллионов человек, что составляет 5,3% от общего числа смертей, и превышает смертность от туберкулеза, ВИЧ/СПИДа и сахарного диабета. СОА представляет собой состояние, при котором пациенты, имеющие сформированный синдром зависимости от алкоголя, чаще всего обращаются к психиатрам-наркологам за помощью. Существующие программы терапии СОА обязательно включают в себя бензодиазепиновые транквилизаторы, препаратом выбора среди которых является диазепам. Однако, несмотря на высокую частоту применения данных лекарственных средств в наркологической практике, подбор их дозировок чаще всего носит эмпирический характер, а терапия сопряжена с развитием фармакорезистентности и возникновением нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Важной задачей современной клинической фармакологии является поиск персонализированных подходов к психофармакотерапии, которые позволят прогнозировать эффективность и безопасность лечения пациентов. Изложенное в полной мере относится к диссертационному исследованию В.Ю. Скрябина, который сосредоточил свои усилия на разработке персонализированного подхода

к назначению диазепамов пациентам с разными клиническими вариантами СОА. Актуальность избранной темы является очевидной.

В результате рационально спланированного и тщательно проведенного исследования В.Ю. Скрыбин изучил частоты распределения аллелей и генотипов по полиморфным маркерам генов *CYP2C19* (681G>A, 636 G>A и -806C>T), *CYP3A4* (C>T intron 6) и *CYP3A5* (6986A>G) у пациентов с СОА и определил их влияние на показатели эффективности и безопасности терапии диазепамом. Автором оценена взаимосвязь между показателями эффективности и безопасности диазепамов и активностью изофермента *CYP3A4*, участвующего в биотрансформации препарата, и установлено, что у пациентов с замедленной активностью *CYP3A4* повышен риск развития НЛР при назначении диазепамов в стандартных дозах. Автором изучена взаимосвязь показателей концентрации диазепамов в разных биологических средах (слюна, моча, плазма крови) между собой у больных с СОА, что подтвердило валидность предлагаемых фармакогенетических биомаркеров. Впервые в России оценена взаимосвязь между активностью изофермента *CYP3A4* и показателем уровня плазменной концентрации микро-РНК *miR-27b* у пациентов с СОА. Автором впервые в мире разработаны критерии прогнозирования эффективности и безопасности психофармакотерапии СОА диазепамом на основе фармакогенетического тестирования. Это исчерпывающе характеризует научную новизну, а также теоретическую и практическую значимость диссертационной работы В.Ю. Скрыбина.

В процессе выполнения диссертационной работы В.Ю. Скрыбин использовал широкую совокупность адекватно выбранных современных методов исследования. Полученные данные подвергнуты тщательной и разносторонней статистической обработке. Выводы и практические рекомендации строго соответствуют данным, представленным в таблицах и рисунках автореферата. Основные результаты диссертационного исследования исчерпывающе представлены в 9 печатных работах в ведущих рецензируемых научных изданиях. Достоверность установленных диссертантом фактов не вызывает сомнения.

В целом, судя по автореферату, диссертационная работа Скрыбина Валентина Юрьевича является законченным научно-квалификационным исследованием и по своей актуальности, объему проведенного исследования, научной новизне, практической и теоретической значимости отвечает требованиям «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 В.Ю. Скрыбин достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.27 – наркология (медицинские науки) и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Ректор, заведующий кафедрой фармакологии
Южно-Уральского государственного
медицинского университета,
Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор

И. А. Волчегорский

Служебный адрес – 454092, г. Челябинск, ул. Волчегорский
Телефон – 89127751736, e-mail: volcheg@yandex.ru



ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Скрябина Валентина Юрьевича:
«Персонализированный подход к назначению диазепама у пациентов с
разными клиническими вариантами синдрома отмены алкоголя
(фармакогенетические и фармакокинетические аспекты)», представленной
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальностям 14.01.27 – наркология и 14.03.06 – фармакология,
клиническая фармакология**

На сегодняшний день бензодиазепиновые транквилизаторы остаются препаратами «первой линии» для лечения синдрома отмены алкоголя (СОА) и входят в число наиболее часто назначаемых лекарственных средств во всём мире. Диазепам является препаратом выбора при лечении СОА за счёт выраженного и длительного анксиолитического, седативного, гипнотического и противосудорожного действия, а также благодаря своей способности предотвращать развитие алкогольного делирия. Широкое применение бензодиазепинов создаёт ложное впечатление, что при их назначении применение персонализированного подхода не требуется, и подбор дозировок лечащими врачами чаще всего осуществляется эмпирически. Однако, несмотря на высокую частоту применения данных лекарственных средств в наркологической практике, терапия бензодиазепинами зачастую оказывается сопряжена с возникновением нежелательных лекарственных реакций (НЛР) и развитием фармакорезистентности. Причиной различий в ответе на терапию являются индивидуальные генетические особенности пациентов. Проведенные к настоящему времени исследования, демонстрируют влияние полиморфизма генов *CYP2C19* и *CYP3A4*, кодирующих элементы фармакокинетики и фармакодинамики диазепама, на показатели эффективности и безопасности терапии. Эти данные делают перспективным изучение фармакогенетики диазепама, поиск клинических и генетических маркеров его эффективности и безопасности. Разработка персонализированного подхода к терапии диазепамом

пациентов с разными клиническими вариантами СОА послужила целью диссертационного исследования Скрябина В.Ю., которое представляется своевременным и актуальным.

Полученные автором диссертации результаты демонстрируют признаки оригинального, инновационного исследования. Анализ научных публикаций по данной тематике показывает, что в данной работе впервые в мире изучены частоты распределения аллелей и генотипов по полиморфным маркерам генов *CYP2C19* (681G>A, 636 G>A и -806C>T), *CYP3A4* (C>T intron 6) и *CYP3A5* (6986A>G) у пациентов с СОА и определено их влияние на показатели эффективности и безопасности терапии диазепамом. Автором впервые оценена взаимосвязь между показателями эффективности и безопасности диазепама и активностью изофермента *CYP3A4*, участвующего в биотрансформации препарата. Впервые изучена взаимосвязь показателей концентрации диазепама в разных биологических средах (слюна, моча, плазма крови) у больных с СОА, что подтвердило валидность предлагаемых фармакогенетических биомаркеров. Впервые оценена взаимосвязь между активностью изофермента *CYP3A4* и показателем уровня плазменной концентрации микро-РНК *miR-27b* у пациентов с СОА. Скрябиным В.Ю. впервые в мире разработаны критерии прогнозирования эффективности и безопасности психофармакотерапии СОА диазепамом на основе фармакогенетического тестирования.

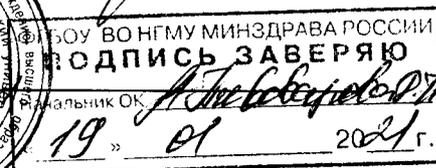
На основании полученных данных автором сформулированы выводы, отражающие результаты проведенного исследования, а практические рекомендации представляются существенными для клинической практики, поскольку позволяют прогнозировать действие препарата, а также ускорить подбор его дозы, что призвано улучшить эффективность лечения и снизить число возможных НЛР.

Таким образом, на основании автореферата можно сделать заключение, что диссертационная работа Скрябина Валентина Юрьевича является законченным научно-исследовательским трудом, выполненным на актуальную тему, и полностью отвечает требованиям пунктов 9 и 10 «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 В.Ю. Скрыбин достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.27 – наркологиya (медицинские науки) и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Заведующий кафедрой фармакологии,
клинической фармакологии и доказательной медицины
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Новосибирский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
доктор медицинских наук (шифр специальности
14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология)

Подпись Мадонова П.Г. заверяю
«19» января 2021 г.



Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.

Телефон – 8 (383) 236-09-02, e-mail: pmadonov@yandex.ru.



ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Скрябина Валентина Юрьевича на тему:
«Персонализированный подход к назначению диазепама у пациентов с
разными клиническими вариантами синдрома отмены алкоголя
(фармакогенетические и фармакокинетические аспекты)», представленной
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальностям 14.01.27 – наркология и 14.03.06 – фармакология,
клиническая фармакология**

Исследования, направленные на повышение эффективности и безопасности фармакотерапии синдрома отмены алкоголя (СОА), являются чрезвычайно важными и представляют интерес как для наркологии, так и для клинической фармакологии. Преобладающий на сегодняшний день эмпирический подход к подбору дозировки бензодиазепиновых транквилизаторов при лечении СОА не позволяет обеспечить оптимальный выбор начальной дозировки препарата. В результате этого у пациентов на фоне проводимой терапии нередко возникают нежелательные лекарственные реакции (НЛР) и развивается фармакорезистентность. Поэтому разработка персонализированного подхода к назначению диазепама пациентам с СОА является актуальной задачей. Применение фармакогенетического тестирования перед назначением бензодиазепиновых транквилизаторов (и в частности, диазепама) позволяет осуществлять индивидуальный подбор оптимальной дозировки препарата. Учитывая, что на сегодняшний день бензодиазепины являются препаратами выбора при лечении СОА и продолжают широко применяться не только психиатрами и наркологами, но и врачами общей практики, разработка персонализированного подхода к их назначению будет отвечать существующим потребностям практического здравоохранения, и способствовать повышению качества лечения пациентов наркологического профиля.

В работе Скрябина В.Ю. впервые в мире изучены частоты распределения аллелей и генотипов по полиморфным маркерам генов *CYP2C19* (681G>A, 636 G>A и -806C>T), *CYP3A4* (C>T intron 6) и *CYP3A5* (6986A>G) у пациентов с СОА и определено их влияние на показатели эффективности и безопасности терапии диазепамом. Автором впервые в мире оценена взаимосвязь между показателями эффективности и безопасности диазепама и активностью изофермента *CYP3A4*, участвующего в биотрансформации препарата. Впервые в России изучена взаимосвязь показателей концентрации диазепама в разных биологических средах (слюна, моча, плазма крови) между собой у больных с СОА, что подтвердило валидность предлагаемых фармакогенетических биомаркеров. Впервые в России оценена взаимосвязь между активностью изофермента *CYP3A4* и показателем уровня плазменной концентрации микро-РНК *miR-27b* у пациентов с СОА. Впервые в мире разработаны критерии прогнозирования эффективности и безопасности психофармакотерапии СОА диазепамом на основе фармакогенетического тестирования.

Все научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы четко аргументированы и обоснованы, что

свидетельствует о свободном владении материалом автором. Достоверность результатов исследования обеспечена строгим соблюдением принципов доказательной медицины.

Вышеизложенное позволяет заключить, что по своей актуальности, новизне, методическому уровню, научной и практической значимости диссертационная работа Скрябина Валентина Юрьевича является законченным научно-исследовательским трудом, выполненным на актуальную тему, и полностью отвечает требованиям пунктов 9 и 10 «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 В.Ю. Скрябин заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.27 – наркология (медицинские науки) и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

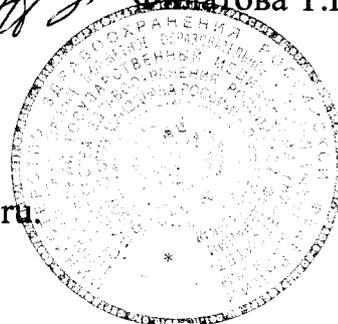
Заведующий кафедрой фармакологии
ФГБОУ ВО «Смоленский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Новиков Василий Егорович

Подпись профессора Новикова В.Е. заверяю
Начальник управления кадров
ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России
« 10 » _____ 02 _____ 2021 г.

Филатова Т.Ю.

Адрес: 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28.
Телефон: +7 (4812) 55-47-22, e-mail: adm@smolgmu.ru.



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Скрыбина 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 доктора медицинских наук по специальностям 14.01.27 – Наркология и 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

Несмотря на то, что бензодиазепиновые транквилизаторы являются препаратами выбора при лечении пациентов с синдромом отмены алкоголя (СОА), терапия ими нередко сопряжена с развитием нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Наиболее частые НЛР на фоне приема бензодиазепинов связаны с их седативным и миорелаксирующим действием. При этом, несмотря на высокую частоту применения данных лекарственных средств в наркологической практике, подбор их дозировок чаще всего носит эмпирический характер. Перекрёстная толерантность к алкоголю и бензодиазепинам зачастую является причиной применения последних в высоких дозах (так, у 10-30% пациентов отмечается СОА, резистентный к лечению), что увеличивает риск развития НЛР. У пациентов, резистентных к бензодиазепинам при их назначении в терапевтических дозах, развиваются тяжёлые формы СОА. Установлено, что у таких пациентов чаще возникает необходимость в проведении искусственной вентиляции лёгких, увеличивается продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, а также увеличивается риск развития нозокомиальных инфекций. В то же время, применение у этой когорты пациентов бензодиазепинов в дозировках, превышающих среднетерапевтические, может быть сопряжено с возникновением НЛР.

Все это обосновывает актуальность отсутствия эффективной и безопасной терапии СОА бензодиазепиновыми транквилизаторами (и в частности – диазепама) у пациентов с СОА, поэтому разработка персонализированного подхода к назначению терапии таким пациентам с целью повышения ее эффективности и безопасности является важной задачей.

Автореферат дает четкое представление о проделанной работе, оформлен в соответствии с нормативными требованиями, изложен на 24 страницах машинописного текста и хорошо иллюстрирован таблицами и рисунками.

Результаты выполненной В.Ю. Скрыбиным 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 закономерно вытекают из основных научных положений, защищаемых автором, имеют важное научно-практическое значение, логично вытекают из полученных результатов проведенного исследования и соответствуют поставленной цели и задачам. Автором доказана важность проведения фармакогенетического тестирования перед назначением диазепама пациентам с СОА.

Материалы и результаты диссертационного исследования достаточно полно отражены в научных работах, из которых 5 статей опубликованы в рецензируемых научных изданиях, входящих в перечень ВАК, и 3 англоязычные статьи опубликованы в журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus.

Заключение

По актуальности, объему выполненных исследований, методическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов, диссертационная работа Валентина Юрьевича Скрябина «Персонализированный подход к назначению диазепама у пациентов с разными клиническими вариантами синдрома отмены алкоголя (фармакогенетические и фармакокинетические аспекты)» полностью 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, от 02.08.2016 года №748, от 29.05.2017 года №650, от 28.08.2017 года №1024 и от 01.10.2018 года №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Валентин Юрьевич Скрябин достоин присуждения искомой ученой степени по специальностям 14.01.27 – Наркология (медицинские науки) и 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Заведующая кафедрой фармакологии,
организации и экономики фармации медицинского института
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего
образования «Петрозаводский государственный университет»
доктор медицинских наук, профессор по кафедре фармакологии, организации и экономики
фармации (14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология)

«26» января 2021 года


Виноградова Ирина Анатольевна

ПОДПИСЬ
ЗАВЕРЯЮ
ЗАМ. ДИРЕКТОРА
ОТДЕЛА КАДРОВ
Е.А. СУДКОВА
2021 г.

Полное название организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет».
Сокращенное название организации: ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет». Почтовый адрес: 185910, Россия, Республика Карелия, г. Петрозаводск, пр. Ленина, 33. Телефон: 8(8142) 71-10-29 Веб сайт: www.petrso.ru. Электронный адрес: irinav@petrsu.ru

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Скрыбина Валентина Юрьевича на тему:
«Персонализированный подход к назначению диазепама у пациентов с
разными клиническими вариантами синдрома отмены алкоголя
(фармакогенетические и фармакокинетические аспекты)», представленной
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальностям 14.01.27 – наркология и 14.03.06 – фармакология,
клиническая фармакология**

Известно, что алкогольная зависимость представляет собой серьёзную медико-социальную проблему, значимость которой обусловлена её широкой распространённостью, а также весомыми медико-социальными, экономическими, морально-этическими и духовными потерями. Синдром отмены алкоголя (СОА) представляет собой состояние, при котором пациенты, имеющие сформированный синдром зависимости от алкоголя, чаще всего обращаются за медицинской помощью к психиатру-наркологу.

Эффективное и безопасное лечение СОА продолжает оставаться одной из важных проблем современной клинической медицины. Существующие на сегодняшний день программы терапии СОА обязательно включают в себя бензодиазепиновые транквилизаторы, препаратом выбора среди которых является диазепам. При этом, несмотря на высокую частоту применения данных лекарственных средств в наркологической практике, подбор их дозировок чаще всего носит эмпирический характер, а терапия сопряжена с развитием фармакорезистентности и возникновением нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Перспективным направлением решения этой проблемы является разработка персонализированного подхода к психофармакотерапии, использование которого позволит прогнозировать эффективность и безопасность лечения пациентов.

Учитывая вышеизложенное, диссертационное исследование В.Ю. Скрыбина, целью которого явилась разработка персонализированного подхода к назначению

диазепама пациентам с разными клиническими вариантами СОА, представляется весьма актуальным, своевременным и вполне обоснованным.

Новизна представленного материала не вызывает сомнений. Автором впервые изучены частоты распределения аллелей и генотипов по полиморфным маркерам генов *CYP2C19* (681G>A, 636 G>A и -806C>T), *CYP3A4* (C>T intron 6) и *CYP3A5* (6986A>G) у пациентов с СОА, определено их влияние на показатели эффективности и безопасности терапии диазепамом, а также оценена взаимосвязь между этими показателями и активностью изофермента *CYP3A4*, участвующего в биотрансформации препарата. Впервые установлено, что у пациентов с замедленной активностью *CYP3A4* повышен риск развития НЛР при назначении диазепама в стандартных дозах. Изучена взаимосвязь показателей концентрации диазепама в разных биологических средах (слюна, моча, плазма крови) у больных с СОА, что подтвердило валидность предлагаемых фармакогенетических биомаркеров. Автором впервые в России оценена взаимосвязь между активностью изофермента *CYP3A4* и показателем уровня плазменной концентрации микро-РНК *miR-27b* у пациентов с СОА. Впервые в мире разработаны критерии прогнозирования эффективности и безопасности психофармакотерапии СОА диазепамом на основе фармакогенетического тестирования.

Трудно переоценить научно-практическую значимость диссертационной работы В.Ю. Скрябина. Использование предложенной автором прогностической модели позволит повысить качество психофармакотерапии пациентов наркологического профиля.

Высокая степень достоверности полученных автором результатов подтверждается значительным объёмом проведенных исследований и использованием современных методических подходов, анализ результатов которых позволил сформулировать чёткие, вполне обоснованные выводы и практические рекомендации.

О хорошей теоретической подготовке диссертанта свидетельствует список литературы, включающий 188 источников, из которых 129 зарубежные.

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ в ведущих рецензируемых научных изданиях, она достаточно широко апробирована.

Таким образом, на основании приведенных в автореферате данных можно сделать заключение, что диссертационная работа Скрябина Валентина Юрьевича является законченным научно-квалификационным исследованием и по своей актуальности, объему проведенного исследования, научной новизне, практической и теоретической значимости отвечает требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (с изменениями от 26.05.2020 года), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.27 – наркология (медицинские науки) и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), а ее автор, Скрябин Валентин Юрьевич достоин присуждения искомой степени.

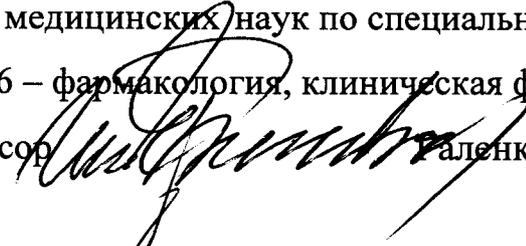
Заведующий кафедрой фармакологии

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России,

член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук по специальности

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология,

профессор  Валенко-Ярошевский Павел Александрович

Адрес: 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4.

Телефон: +7(861) 262-34-99,

Адрес электронной почты: Galenko.Yarochesky@gmail.com.

Подпись проф. П.А. Галенко-Ярошевского удостоверяю:



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Валентина Юрьевича Скрыбина «Персонализированный подход к назначению диазепама пациентам 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 (медицинские науки); 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

Синдром отмены алкоголя представляет собой неотложное состояние у пациентов с расстройствами употребления алкоголя, может осложняться судорогами и алкогольным делирием, ассоциирован с серьезными неблагоприятными последствиями, включая смертельный исход, и требует своевременного эффективного лечения.

«Золотым стандартом» в лечении состояния отмены алкоголя являются бензодиазепины, препаратом первой линии для применения с этой целью из которых служит диазепам, назначаемый в одном из трех режимов (протоколов): режим фиксированных доз (fixed-dose regimen), режим фронтальной загрузки (frontal loading regimen) и режим, регулируемый симптомами (symptom-triggered regimen), и последний считается оптимальным по соотношению стоимости, лекарственной нагрузки и эффективности.

Актуальность диссертационной работы В.Ю. Скрыбина определяется медицинской и социальной значимостью проблемы эффективного лечения расстройств употребления алкоголя как одной из ведущих причин нетрудоспособности и преждевременных смертей в развитых странах.

Безусловное значение работе В.Ю. Скрыбина для клинической практики придает успешная разработка персонализированных подходов к терапии состояния отмены алкоголя на основе индивидуальных генетических

особенностей, определяющих фармакокинетические параметры диазепама у отдельных пациентов.

На основе результатов собственного исследования В.Ю. Скрябин впервые оценил эффективность и безопасность применения диазепама в соответствии с клиническими вариантами состояния отмены алкоголя и полиморфизмом генов, контролирующих биотрансформацию препарата, что свидетельствует как о научной новизне, так и о практической значимости работы.

Связь между активностью изофермента CYP3A4, с одной стороны, и эффективностью и безопасностью применения диазепама при отмене алкоголя, с другой, была впервые оценена соискателем ученой степени не только в России, но и в мире.

Кроме того, впервые в мире автором предложен выбор терапевтического протокола для пациентов с синдромом отмены алкоголя и оценкой прогноза терапии на основе генетических данных.

Дизайн исследования, критерии включения и исключения, методы систематизации и математической обработки полученных данных соответствуют современным научным требованиям.

Выводы к работе полностью соответствуют поставленным задачам.

Принципиальных замечаний к содержанию и качеству автореферата нет.

Анализ текста представленного на отзыв автореферата позволяет заключить, что диссертация В.Ю. Скрябина представляет собой самостоятельную и завершённую научно-квалификационную работу, содержащую решение важной практической задачи клинической наркологии – выбор оптимального протокола лечения синдрома отмены алкоголя с применением диазепама на основе индивидуальных фармакогенетических и фармакокинетических факторов.

Работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением

Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакциях Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 года № 335, от 02.08.2016 года № 748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Валентин Юрьевич Скрябин, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.27 – «наркология» и 14.03.06 – «фармакология, клиническая фармакология».

22 января 2021 г.

Профессор кафедры психиатрии и наркологии

Первого МГМУ им. И.М. Сеченова



Ю.П. Сиволап

Подпись Ю.П. Сиволапа заверяю.

Ученый секретарь

Первого МГМУ им. И.М. Сеченова,

профессор, доктор медицинских наук



О.Н. Воскресенская



Адрес учреждения: 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, 2, стр. 4.

Телефон оппонента: +7 (985) 225 8146.

Электронный адрес оппонента: yura-sivolap@yandex.ru