



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ
(ФГБНУ «ИЭМ»)

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук профессора ШАБАНОВА Петра Дмитриевича
на диссертацию АХМЕТОВОЙ Лилии Шамилевны «Клинические и
фармакогенетические аспекты эффективности и безопасности
антипсихотиков первой и второй генерации»,
представленную к публичной защите
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальностям 14.01.06 – психиатрия
и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность проблемы

Рецензируемая работа посвящена изучению возможных генетических маркеров нежелательных реакций при терапии расстройств шизофренического спектра антипсихотическими средствами первой и второй генерации. Согласно современным представлениям, эффективность лечения шизофрении антипсихотиками в значительной степени определяется генетическими факторами. Поиск таких факторов, причастных к результативности лечения и особенно проявлению нежелательных реакций, безусловно, составляет актуальную проблему современной психиатрии и клинической фармакологии. В последние годы фармакогенетические исследования прочно вошли в повседневную практику психиатрии, однако их восприятие, трактовка и понимание остаются далеко не всегда доступными для мировоззрения врача, обучение которого строится в большинстве случаев на относительно консервативных представлениях предшествующих образовательных программ. Поэтому появление работы Л.Ш. Ахметовой, направленное на фармакогенетическое обоснование эффективности и безопасности антипсихотиков первой и второй генерации, считаю своевременным, отвечающим духу новых

исследований в психиатрии и направленным на достижение положительного практического результата. По своей сути работа представляет фундаментальный труд, сочетающий традиционный клинический и современный фармакогенетический подход к лечению расстройств шизофренического спектра. Работа фактически обосновывает новую технологию контроля лечения больных шизофренией, разработанную и продуктивно примененную автором на практике.

Работа выполнена в рамках научно-исследовательских программ, разрабатываемых в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» МЗ РФ, где традиционно уделяют много внимания изучению фундаментальных и прикладных аспектов биомедицинской науки, что лишний раз подтверждает востребованность научного изучения данной проблемы.

Оценка наиболее значимых результатов, полученных автором

Целью исследования диссертанта было повышение эффективности и безопасности терапии антипсихотиками пациентов, страдающих расстройствами шизофренического спектра с выделением фармакогенетических предикторов. На основании цели сформулированы конкретные задачи исследования (их 5), касающиеся главным образом сравнительного анализа эффективности и безопасности галоперидола и палиперидона при монотерапии у пациентов с расстройствами шизофренического спектра, оценки генетически детерминированных нежелательных реакций, поиску фармакогенетических маркеров эффективности лечения и оценки прогностической значимости клинических и фармакогенетических биомаркеров как предикторов эффективности и безопасности такой психофармакотерапии. Для решения этих вопросов автор использовал большой набор современных клинических, клинико-фармакологических, молекулярно-генетических и лабораторных методов исследования. Постановка цели и задач работы понятны, конкретны и логичны. Примененные методы исследования, а также характер и количество полученного материала адекватны цели и задачам диссертации.

Значительный объем данных, их статистическая обработка, компоновка и дизайн работы, представление и высокий уровень анализа позволяют считать результаты диссертационной работы достоверными, а положения и выводы вполне обоснованными. Заключение и выводы показывают, что основные цель и задачи исследования, поставленные в работе, достигнуты.

В процессе исследований диссертантом был выявлен ряд важных закономерностей и находок. Так, в работе подчеркивается, что галоперидол преимущественно назначается в купирующей фазе терапии пациентам с расстройствами шизофренического спектра с выраженной позитивной симптоматикой, тревогой, низкой приверженностью к терапии. В свою очередь палиперидон назначается в качестве поддерживающей терапии пациентам, имеющим более благоприятное течение расстройства, при наличии легких и умеренно-выраженных психотических симптомов. Доказано, что галоперидол и палиперидон эффективны преимущественно в отношении редукции позитивных симптомов расстройств шизофренического спектра, при этом палиперидон обладает более выраженной тимотропной активностью в отношении коррекции депрессивных расстройств. Важно отметить, что палиперидон в сравнении с галоперидолом имеет профиль безопасности с меньшей частотой возникновения экстрапирамидных расстройств, нежелательных реакций со стороны психической сферы, таких, как нарушения концентрации внимания, астения, вялость, повышенная утомляемость, сонливость, седация, нарушения памяти, увеличение продолжительности сна, вегетативные нежелательные реакции. Автор нашел, что носительство аллели Т полиморфного варианта гена *HTR2A* (rs6313) предрасполагает к развитию вызванного антипсихотиком изменения массы тела, и что этот маркер можно использовать для прогнозирования безопасности терапии антипсихотиками. Кроме того, пациенты с расстройствами шизофренического спектра, являющиеся носителями генотипа СС и аллели С ОНВ rs6313 гена серотонинового рецептора *HTR2A* менее подвержены развитию вызванного антипсихотиком изменения массы тела, что

свидетельствует о целесообразности назначения им антипсихотиков с преимущественным сродством к серотониновому рецептору.

Результаты исследований репрезентативны, объемны, корректно обработаны и представлены и, безусловно, не вызывают сомнений.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Представленный большой объем клинических данных (исследования выполнены с привлечением 96 больных шизофренией, которых рандомизировали, исследовали с применением нескольких клинико-психиатрических шкал, лечили антипсихотиками и определяли носительство полиморфного варианта rs6313 гена серотонинового рецептора *HTR2A*), их корректная статистическая обработка, четкое представление в виде рисунков, таблиц и обстоятельного описания, а также достаточный анализ позволяет квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации как вполне обоснованные.

Научная новизна

Диссертант описывает в работе оригинальные данные о выявлении фармакогенетических маркеров, во многом определяющих эффективность и безопасность лечения расстройств шизофренического спектра при лечении галоперидолом и палиперидоном. Речь идет о носительстве полиморфного варианта rs6313 гена серотонинового рецептора *HTR2A*. Работа выполнена как приоритетная на территории Российской Федерации, поддержана грантом Президента Российской Федерации «Персонализированная оценка риска развития антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений на основе гаплотипического анализа генов фармакокинетических и фармакодинамических факторов» (МД-7471.2016.7).

Рецензируемая работа может быть квалифицирована как доказательное обстоятельное исследование в области психиатрии и клинической фармакологии, а также медицинской науки в целом.

Теоретическая и научно-практическая значимость

Полученные в диссертации результаты клинической и фармакогенетической оценки эффективности и безопасности антипсихотиков первой и второй генерации у пациентов с расстройствами шизофренического спектра из числа жителей России расширяют клинические и фундаментальные знания в области терапии антипсихотиками и вводят новые представления о фармакогенетических маркерах (предикторах) эффективности и безопасности антипсихотической терапии. Результаты исследования могут послужить основой для разработки диагностической панели с целью прогнозирования развития метаболических нежелательных реакций в отношении изменения веса при антипсихотической терапии пациентов с психическими расстройствами шизофренического спектра, которая направлена на повышение эффективности и безопасности психофармакотерапии. На основании этого автор рекомендует фармакогенетическое тестирование по выявленному в настоящем исследовании предиктору для персонализированного подбора антипсихотиков и прогнозирования безопасности терапии в повседневной психиатрической практике.

Полученные данные следует рассматривать как новые, имеющие важное теоретическое и практическое значение для психиатрии и клинической фармакологии, а также общемедицинской практики.

Результаты исследований Л.Ш. Ахметовой могут быть полезны для научно-исследовательских работ, проводимых в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. И.П. Павлова МЗ РФ (Санкт-Петербург), Санкт-Петербургской государственном медицинском педиатрическом университете, НИИ фармакологии им. В.В. Закусова (Москва), Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ (Санкт-Петербург), учреждениях Российской академии наук, Министерства здравоохранения и Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Структура и оформление работы

Работа изложена на 139 страницах машинописи, иллюстрирована 3 рисунками и 41 таблицей. Построение диссертации традиционное и соответствует ГОСТу РФ и требованиям ВАК. Диссертация включает введение (С.4-13), обзор литературы (С.14-34), главу материалов и методов исследования (С.35-53), 3 главы результатов исследований с обсуждением полученных результатов (С.54-105), заключение, содержащее итоги выполненной работы и рекомендации и перспективы дальнейших исследований (С.106-107), выводы (С.108-109), научно-практические рекомендации (С.110), список сокращений (С.111), список использованной литературы (С.112-134), приложения (С.135-139). Литературный указатель содержит 187 ссылок (11 отечественных и 176 иностранных) на работы, опубликованные в основном за последние 10 лет. Диссертация написана хорошим литературным языком и легко читается.

Статистика

Полученные данные корректно обработаны с применением современных методов статистики. Используемые статистические методы позволяют адекватно оценивать полученные результаты.

Публикации

По теме диссертации опубликована 10 работ, включая 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК (2 работы в журналах, входящих в международные базы цитирования), 6 работ в сборниках научных публикаций и тезисов. Публикации в целом отражают основные результаты, полученные в диссертационной работе.

Автореферат

Основные положения автореферата диссертации полностью соответствуют разделам и содержанию диссертационной работы.

Выводы и практические рекомендации

Диссертация содержит 8 выводов и 3 пункта практических рекомендаций. Все выводы и практические рекомендации обоснованы и

логично вытекают из основного содержания диссертации. Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений соискателя следует признать высокой, что обеспечивается как количественной стороной изученного материала, так и качеством его обработки.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. Вместе с тем, в ходе рецензирования диссертационной работы возникли некоторые замечания и следующие вопросы, требующие дополнительного пояснения и уточнения:

1. В качестве препаратов для исследования автор выбрал галоперидол и палиперидон, механизм действия которых несколько отличается. Галоперидол – типичный антагонист рецепторов дофамина, с довольно узким механизмом действия. Вопрос: почему в качестве предполагаемого маркера эффективности лечения автор выбрал носительство полиморфного варианта rs6313 гена серотонинового рецептора *HTR2A*, а не некие маркеры, связанные с дофаминергической передачей?

2. Какие, по мнению автора, другие маркеры эффективности и безопасности можно рассматривать при лечении антипсихотиками нарушений шизофренического спектра?

3. Как автор видит практическое внедрение полученных результатов в учреждениях практической медицины? Из раздела «Практические рекомендации» это абсолютно не ясно.

4. Замечание касается досадных опечаток, например, вместо «палиперидон» встречается написание «палиперидол» (вывод 4) и т.д. Очень много англоязычных сочетаний и фраз, употребляемых не к месту, например, см. в выводе 1 (...в условиях Real life setting). В целом, работа производит весьма благоприятное впечатление, как по сути, так и по оформлению.

Все приведенные вопросы и замечания не затрагивают существа работы и сформулированы в плане дискуссии.

Заключение

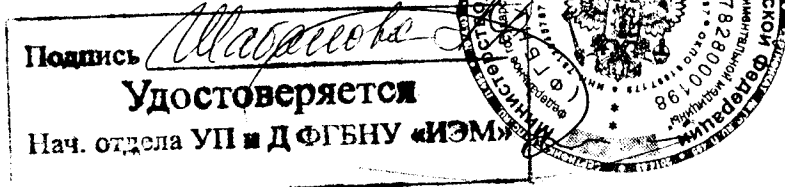
Диссертация Ахметовой Лилии Шамилевны на тему: «Клинические и фармакогенетические аспекты эффективности и безопасности антипсихотиков первой и второй генерации», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук профессора Н.Г. Незнанова и доктора медицинских наук Р.Ф. Насыровой и представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.06 – психиатрия и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, является завершённой, самостоятельно выполненной научной квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи в области психиатрии и клинической фармакологии, состоящей в обосновании применения новых фармакогенетических маркеров для оценки эффективности и безопасности антипсихотических средств, что имеет большое значение для психиатрии и клинической фармакологии, а также медицинской науки в целом. Работа полностью соответствует паспортам специальности 14.01.06 – психиатрия и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология. Научная новизна и практическая значимость результатов исследования позволяют утверждать, что данное исследование соответствует п.9 Положения ВАК Министерства образования РФ, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (редакция от 21.04.2016 г. №335) о порядке присуждения ученых степеней на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Ахметова Лилия Шамилевна, по своей эрудиции, компетенциям, авторитету, научному и практическому опыту достойна присуждения искомой степени.

Официальный оппонент:

Заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» Минобрнауки РФ
доктор медицинских наук профессор

Петр Дмитриевич ШАБАНОВ
Петр Дмитриевич ШАБАНОВ
тел. 8-921-900-1951, e-mail: pdshabanov@mail.ru
Санкт-Петербург, 197376, ул. Акад. Павлова, 12

«30» апреля 2021 года



Шабанов ПД