

РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „ДОКТОР“ на тема „Фармакогенетично проучване на амбулаторни пациенти с рекурентно депресивно разстройство , лекувани със селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (СИСТ)“

дисертант: : д-р Диана Илиева Пендичева - Духленска

рецензент: проф. д-р Витан Даков Влахов, дмн

Дисертационният труд е посветен на проблем, актуален за съвременната клинична фармакология и психиатрия: търсене на възможности за оптимизиране на фармакотерапията на психичните разстройства , посредством персонализирането ѝ чрез използване на възможностите на фармакогенетиката. Медикаментозно повлияване на депресивните състояния е с ограничена ефективност. При 60% от болните не се постига трайно клинично възстановяване. Това определя все по-големия интерес към интердисциплинарни проучвания, изискващи компетентност както в областта на клиничната фармакология, така и в областта на молекулярната генетика и на психиатрията.

Трудът е написан на общо 138 стр. и е структуриран по класическата схема: литературен обзор, цел и задачи, материал и методи, резултати и обсъждане, изводи и книгопис. Като приложение са представени писменни указания, уточняващи методични подробности с характер на стандартни оперативни процедури. Различните части са добре осъразмерени.

Литературният обзор обективно определя мястото на съвременните фармакогенетични изследвания за разбиране на индивидуалните особености в клиничната картина и терапевтичния отговор при депресивните разстройства. Обзорът е пряко свързан със същността на дисертационния труд и спомага за осмислянето му.

Целта на дисертационния труд е ясно и точно формулирана.

Решаването на задачите, които се поставят, осигуряват постигането на поставената цел.

Разделът „Материал и методики“ заема особено място в дисертационния труд. Дизайнът и програмата за провеждане на проучването осигуряват изпълнение на изискванията за провеждане на клинично-фармакологично проучване с използване на метода на контролираните случаи (case control study). Етапите в хода на проучването са удачно подбрани и позволяват съчетаване на клиничната изследователска дейност с лабораторното генотипизиране на болните и контролите (здравни доброволци). Критериите за подбор на болните, както и на контролите, са много добре подбрани. За количествена оценка на тежестта на депресивното състояние и промяната ѝ под влияние на терапия с пароксетин е използвана класическата за тази цел скала на Хамилтон. За количествената оценка на нежеланите реакции, възникнали в хода на лечението, е използван приетият от Кралския колеж на психиатрите в Лондон „Въпросник за самооценка на нежеланите реакции на антидепресивни средства“ след специалното разрешение на Колежа. Това е безспорен успех за дисертантката. Разработените методични подходи за провеждане на проучването имат приносен оригинален характер.

Висока оценка заслужава генотипизирането на пациентите и контролите. Подборът на гените, имащи връзка с възникването на депресивни разстройства и лечението им със селективни инхибитори на обратния захват на серотонин е добре обосновано. Удачно са включени класически метаболитни гени като CYP2C19 и CYP2D6, гени с отношение към серотониновия транспорт като SLC6A4 и 5-HTTLPR, както и генът, контролиращ извлечението от мозъка невротрофичен фактор (BDNF). Усвояването на техниките за генотипизиране, включващи полимеразна верижна реакция (PCR), самостоятелно и в комбинация с рестрикционен анализ (RLFP) и електрофоретична детекция е трудна задача особено за медици без специално биологично образование, каквато е и дисертантката.

Получените резултати са представени под формата на таблици и фигури. Фигурите представляват в голямата си част разпечатки от

машинни разработки и апаратурни записи, без допълнително текстово обобщение. Това затруднява осмислянето им. Независимо от това, представените резултати осигуряват необходимата информация .

Установеното отсъствие на значими разлики между болни и контроли по отношение на тегло, пол и възраст е предпоставка за достоверност на получените резултати. Разпределението на пациентите по социално-демографски признаци и клинични показатели, като употреба на алкохол, тютюнопушене, стресогенни събития, суицидни тенденции, честа смяна на лечението и др. , общо 12 на брой, е целесъобразно и предоставя възможност за търсене на допълнителна информация за възможна генетична детерминираност на особеностите в клиничната картина на депресивното рязстройство. Сравнителният анализ на алелната и генотипна честота на полиморфизъм при пациенти и контроли предлага информация с приносен характер. При генотипизирането на CYP2C19 не се установява разлика по отношение на алела CYP2C19*2 ,но е установена разлика при алела CYP2C19*17. Той отсъства при пациентите. Хомозиготно присъствие на CYP2C19*17 не се наблюдава при нито един пациент, но се установява при 8 от контролите. Тези данни говорят в подкрепа на известното му в литературата протективно действие. При генотипизирането на CYP2D6 интерес предизвиква установената връзка между честотата на алела CYP2D6*4 и тежестта на депресивното разстройство в началото на лечението и след шестата седмица. Приносен характер имат също установените данни за намаление на терапевтичната ефективност на пароксетин при съчетанието на полиморфни фармакодинамични гени (SEC6A, BDNF4,) и екзогенни фактори като стресогенни събития и суицидни тенденции.

Обсъждането на получените резултати е задълбочено и компетентно. В него се прави цялосна оценка на проведеното проучване и получените резултати. Обективно са изтъкнати качествата и недостатъците му. За основен недостатък се посочва броят пациенти и контроли, включени в изследването, който не позволява окончателна оценката на статистическата достоверност на част от получените резултати. Но получените резултати са убедителна предпоставка за

продължаване на изследването в бъдеще, което е успех за всяка дисертационна работа и признание за труда на дисертанта.

Изводите от проучването са добре формулирани и обективно отразяват получените резултати.

Преценката на дисертанта за резултатите от дисертационния му труд с приносен характер, е обективна.

Към дисертационния труд имам следните по-съществени препоръки
Към раздел „Регресионен анализ“:

- Посочената математическа формула, описваща, вида на регресия с взаимодействие, включва 3 променливи или т.н. коварианти. В дисертационния труд ковариантите са 12. Това е следвало да намери място и в математическата формула. Неточността в математическата формула не би следвало да има отношение към надежността на получените резултати по компютърен път.

- При интерпретиране на статистическата достоверност на резултатите от регресионен анализ особено внимание да се обърне на стойността на показател „R²“, който е с по-голяма информационна стойност от показател „p“.

Технически неточности

- В раздел „Материали“ фигурите от 4.1 до 4.7 представляват снимкова документация без съществена информативна стойност и могат да отпаднат.

- Стойността на алфа на стр. 63 е 5% , а не 95%.

Библиографската справка към дисертационния труд е изработена прецизно и обхваща общо 214 публикации, от които 21 на кирилица, сред които фигурират и значимите български публикации в тази област през последните години.

Д-р Пендичева-Духленска има общо 13 научни публикации във връзка с дисертационния си труд под формата на научни статии в специализирани списания и сборници и участия в научни форуми в чужбина и в България. Тя е участвувала като главен изследовател в 4 научно-изследователски проекта, финансирани от МУ Плевен.

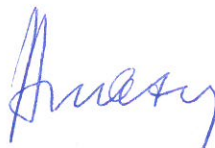
Авторефератът на дисертационния обективно отразява същността му.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

С представения дисертационен труд се правят значими приноси към медикаментозното лечение на рекурентно депресивното разстройство и възможностите за фармакогенетичното му персонализиране. Приносите са с оригинален и потвърдителен характер. От оригиналните приноси с особено значение са разработването на методични подходи за провеждането на клиничко-фармако-генетични проучвания. Установяването на близки честоти сред българската и сред европейската популация на изследваните алелни и генотипни честоти на метаболитни, динамични и транспортни гени при пациенти и здрави доброволци е предпоставка за успешно адаптиране на европейския опит в персонализиране на фармакотерапията към българската популация. То е принос с оригинален характер. С приносен потвърдителен характер са установените сред българската популация алелни полиморфизми при изследваните гени, които са близки до описаните в литературата. Приносите в дисертационния труд са станали достояние на медицинската общественост чрез големия брой публикации на дисертанта, свързани с дисертационния труд.

Дисертационният труд „Фармакогенетично проучване на амбулаторни пациент с рекурентно депресивно разстройство, лекувани със селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (САСТ)“ отговаря на утвърдените нормативни изисквания за присъждане на автора му **д-р Даниела Илиева Пендичева-Духленска** образователната и научна степен „доктор“.

София, 28.10.2016



Проф. д-р Витан Влахов, дмн