

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Петър Маринов Маринов, дм, дмн

специалист по психиатрия, специалист по съдебна психиатрия

Ръководител на Катедра филиал на МУ-Варна Колеж В. Търново

Началник на Първа психиатрична клиника УМБАЛ "Св. Марина" Варна

на представен за апробация дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен "доктор" в област 7. "Здравеопазване и спорт", професионално направление 7.1 "Медицина" и научна специалност "Фармакология /включително фармакокинетика и химиотерапия/"

от дисертанта д-р Диана Илиева Пендичева-Духленска, докторант на самостоятелна подготовка в Катедра Фармакология и токсикология МУ Плевен

На тема: "Фармакогенетично проучване при амбулаторни пациенти с рекурентно депресивно разстройство, лекувани със селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин /СИСТ/"

Научни ръководители: 1. Проф. д-р Надка Иванова Бояджиева, дмн

2. доц. Радка Петрова Кънева, дб

Професионално развитие

Д-р Диана Пендичева-Духленска завърша медицина през 1986 г. Работи като участъков лекар до 1989 г., след което спечелва конкурс за асистент в Катедрата по фармакология, където преподава 26 години.

Има 41 публикации и редица участия в изследователски проекти. Освен това има 62 резюмета от научни форуми, от които 18 в чужбина. Общият ИФ на д-р Пендичева-Духленска е 11.38, като има 10 цитирания в чуждестранни издания.

Актуалност на проблема

Според националното представително епидемиологично проучване ЕПИБУЛ у нас 5.6 % от населението страда във всеки един момент от депресивно разстройство (Околийски и сътр., 2010 г.). За да може да се оптимизира ефекта от лечението е необходимо да се отчитат индивидуалните фактори на лекарственото действие. Сред тях особено място заемат фармакокинетичните взаимодействия. Те са свързани с определени генетични и епигенетични аспекти.

Наукометричен анализ

Трудът е в рамките на 137 страници, разработен е в рамките на 7 години - от 2009 до 2016 г. Онагледен е с 31 фигури и 30 таблици.

Литературен обзор

Изложен е в рамките на 30 страници и обхваща 214 източника, които отразяват изследвания проблем. Разделен е в отделни части: 1. Фармакогенетика и фармакогеномика: историческо развитие и съвременни тенденции; 2. Аспекти на психиатричната фармакогенетика; 3. Полиморфни фармакокинетични гени с отношение към СИСТ; 4. Полиморфни фармакодинамични гени с отношение към СИСТ; 5. Полиморфни гени на невротрофини.

Обзорът е пълен, съвременен и аргументира необходимостта от провеждане на изследването.

Цели и задачи

Целта и задачите са добре формулирани в рамките на 1 страница, а задачите са изводими и свързани с целите. Представените 8 задачи очертават рамките на изследването.

Материали и методи

Описани са в 16 страници.

Двете групи - експериментална и контролна са предвидени да включват по 100 души за експерименталната и 150 за контролната, изцяло съпоставими по пол, възраст и образование, но дискордантни по наличие на депресивно разстройство. Поради отпадане на 1 човек от експерименталната тя възлиза на 99 души, а контролите са 142. Избраното разпределение в групите 2:1 /жени спрямо мъже/ е доказано преди в множество епидемиологични проучвания и отразява съотношението в популацията.

Описани са клиничните и генетичните модели на изследване на проблема. Не на последно място този раздел включва детайлно описание на статистическата обработка на данните, което е необходимо за извеждане на крайните насоки.

Резултати

Представени са на 29 страници.

Изводи

Разпределението на изследваните алелни и генотипни честоти на фармакогенетичните полиморфизми CYP2A6*4, CYP2C19*2, CYP2C19*17, 5HTTLPR, STin2, rs6265, rs12273363, rs16917237 при пациентите с рекурентно депресивно разстройство и здравите лица е близко до честотите, описани за европейската популация и докладвани от наши автори.

Не се установява значима асоциация на проучените полиморфизми с риска от развитие на депресивно разстройство, освен при CYP2C19*17, който при здрави лица се проявява като протективен алел.

Носителство на алел 9 на STin2 се установява в статистически значима по-висока честота при пациентите от женски пол и отсъства в контролната група, но поради малкия брой на случаите и ниската честота от 1% за европейската популация, е необходимо резултатите да бъдат потвърдени от други наши проучвания при пациенти с рекурентна депресия, преди да бъдат генерализирани.

Не се доказва значима връзка на изследваните генетични варианти CYP2C19*2, CYP2C19*17, 5HTTLPR, STin2, rs6265, rs12273363, rs16917237 с крайния терапевтичен отговор, но са очертани тенденции за влияние на генотипа върху динамиката на редукия на симптомите по оценъчната скала, което най-отчетливо се установява между четвъртата и шестата седмица от лечението с пароксетин.

За част от анализирани външни фактори (стресогенни събития и суицидна нагласа), може да се твърди за значим ефект на взаимодействие с повечето генетични фактори върху отговора на четвърта седмица от терапията, като ефектът намалява на по-късните етапи.

Установява се взаимодействие на генетичните с външни фактори, като честа смяна на антидепресанти и повишена честота на наблюдавани при предходни епизоди нежелани лекарствени реакции, със значимо влияние върху самооценката на нежеланите лекарствени реакции, съобщавани през първите две седмици от лечението.

Отчита се значима промяна към подобрене на втора и четвърта седмица от лечението при носителство на CYP2D6*4 алел, с гранична значимост на четвърта седмица и отслабване на влиянието в следващите етапи на терапията с пароксетин.

Приноси

С оригинален характер

1. Проведено е за първи път фармакогенетично проучване за асоциираност на полиморфни кандидат-гени с хода на заболяването и проведеното лечение с антидепресанти от класа на СИСТ при български пациенти с рекурентно депресивно разстройство.
2. Проучена е мултифакторната генеза на лекарствения отговор на антидепресанти и е проследено влиянието на унаследени и външни фактори върху изхода от терапия при добре характеризирани хомогенна извадка от пациенти.
3. Преведен и приложен е Въпросник за оценка на нежелани реакции на антидепресанти, подходящ за амбулаторни условия и с официалното разрешение от Лондонски Кралски колеж на психиатрите да бъде ползван с позоваване за изследователски и клинични цели.
4. Разработена е детайлизирана методика на проучването, плод на дългогодишно обмислян дизайн и основана на опита на международни и наши екипи, която би улеснила изследователската дейност на други български колективи.

С потвърдителен характер

1. Потвърдено е наличието на взаимодействия между някои от изследваните полиморфизми на фармакогенетични кандидат-гени (*BDNF*, *SLC6A4*) с риска от депресия.
2. Потвърдено е влиянието на полиморфизма *CYP2D6*4* върху началния лекарствен отговор с тенденция към подобрене през 2-ра седмица от лечението и отслабване на влиянието след 6-та седмица.

3. Потвърдено е взаимодействието на генетични с външни и личностни фактори (стесогенни събития и суицидни тенденции), влияещо върху лекарствения отговор на 6-та седмица от терапията и с намаляващ ефект към 18-та седмица.
4. Анализирани са алелните и генотипни честоти на генетични варианти в метаболитните гени *CYP2D6* и *CYP2C19*, кодиращи експресията на изоензими с водеща роля в метаболизма на психотропните лекарства, за които са налице международни препоръки за съобразено с лекарствения фенотип дозиране на антидепресантите от класовете на СИСТ и ТЦА и които могат да послужат като ориентир в реалната клинична практика..

Критични забележки

1. Би било добре, ако преди изводите и приносите се включи дискусия, която показва как дисертанта дискутира с другите изследователи в областта, включени в литературния обзор
2. Добре би било да се анализира като извод /или подточка на извод/ всеки значим резултат от изследването /напр. полиморфизма на гена за BDNF/.
3. Във връзка с гореизложеното, задачите трябва да кореспондират стриктно с изводите.

Заклучение

Представеният дисертационен труд обхваща значима не само за фармакологията, но и за психиатрията тема. Той запълва една празнина в нашата наука. Проведените изследвания са на най-съвременно ниво. Поради интердисциплинарния характер на проучването стойността му е висока.

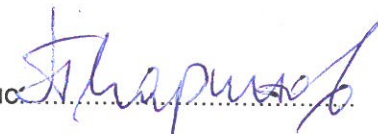
Въпреки минималните забележки считам, че дисертацията отговаря напълно на изискванията, заложен в Закона за развитие на академичния състав в Република България, както и на вътрешните критерии на МУ-Плевен.

Убедено предлагам на почитаемите членове на научното жури да присъдят на д-р Диана Пендичева-Духленска научната и образователна степен „Доктор“.

28. 11. 2016 г.

гр. Варна

Подпис



/доц. П. Маринов/