

## О Т З Ы В

**официального оппонента доктора медицинских наук Лиманкина Олега Васильевича на диссертацию Алтынбекова Куаныша Сагатовича «Оптимизация психиатрической помощи больным шизофренией в условиях стационара (клинико-терапевтические, организационные и фармакоэкономические аспекты)», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.06 – «Психиатрия».**

**Актуальность темы исследования.** Диссертация Алтынбекова Куаныша Сагатовича посвящена одной из актуальных научных и практических проблем – разработке оптимальных обоснованных подходов к улучшению качества психиатрической помощи и модернизации психиатрической службы на примере Республики Казахстан.

Совершенствование системы помощи больным с психическими расстройствами, в частности, шизофренией, является масштабным медицинским направлением. Это требует учета социально-экономических изменений в обществе и экономических потерь, связанных с масштабом психической патологии, возрастания затрат на охрану психического здоровья, деятельность психиатрических учреждений и служб, лекарственное обеспечение психиатрической помощи населению. В этой связи следует отметить, что тема, выбранная автором, посвящена решению крупной научной проблемы, которая является недостаточно изученной в современных условиях в рамках совершенствования и оптимизации психиатрической помощи населению.

Сложность этой задачи определяется необходимостью анализа большого объема данных с использованием адекватных комплексному характеру задач разнообразных методов исследования.

Вышесказанное обуславливает актуальность выполненной диссертационной работы Алтынбекова К.С.

**Оценка степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Обоснованность результатов проведенного исследования – рассматриваемой диссертационной работы, является следствием использования автором современных методов анализа и правильной статистической обработки представленных материалов. Результаты собственных исследований автор обоснованно и логически правильно подразделил на шесть частей, каждой из которых посвятил одну из глав диссертации.

Таким образом, результаты работы получены на основе общенаучных и апробированных специальных методов исследования с позиций доказательной медицины. Степень достоверности определяется достаточным объемом наблюдений и репрезентативностью выборок испытуемых. Методы

статистической обработки были адекватны поставленным задачам, полученные данные сопоставлялись с данными других исследователей. Сформулированные в диссертации положения, выводы и рекомендации аргументированы и логически обоснованы, исходя из системного анализа результатов исследования.

Тема диссертационного исследования, его план, основные идеи и содержание разработаны лично автором на основании литературных данных и результатов собственных исследований. Автором лично сформулированы цель, задачи исследования и рабочие гипотезы, разработана методика исследования и учетные статистические карты, осуществлен сбор клинического материала, самостоятельно выполнены обобщение и анализ результатов исследования, научно обоснованы выводы и практические рекомендации.

**Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Исследование проводилось по специально разработанной автором программе, реализованной путём выполнения шести этапов исследования.

Сбор данных проводился в соответствии с руководствами ВОЗ и Management Science for Health (MSH). «Индикаторы качества», использованные для изучения практики назначения лекарственных средств, были взяты из источников «*How to Investigate Drug Use In Health Facilities: Selected Drug Use Indicators*» (WHO, 1993), «*Rapid pharmaceutical management assessment: An Indicator-based approach*» (MSH, 1995). Использование «индикаторов качества» в фармакоэпидемиологическом анализе назначений нейролептиков позволило автору оценить рациональность фармакотерапии шизофрении, выявить наиболее распространенные ошибки в проведении терапии у больных шизофренией, эффективно и безопасно использовать типичные и атипичные нейролептики.

Исследования проводились на базе Республиканского научно-практического центра психиатрии, психотерапии и наркологии г. Алматы (РНПЦПН).

В исследовании были ретроспективно изучены и проанализированы 292 истории болезни взрослых пациентов с шизофренией, находившихся на стационарном лечении в РНПЦПН в 2005–2007 годы. Мужчины составили 139 человек (47,6%), женщины – 153 человека (52,4%). Отбирались пациенты с диагнозами в соответствии с МКБ-10: «Параноидная шизофрения, непрерывный тип течения» (F20.00), «Параноидная шизофрения эпизодическая с нарастающим дефектом» (F20.01), «Параноидная шизофрения эпизодическая со стабильным дефектом» (F20.02), «Параноидная шизофрения, эпизодический ремиттирующий тип течения» (F20.03), «Острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении» (F23.1), «Простая шизофрения» (F20.6), «Гебефренная шизофрения» (F20.1).



Данные, полученные из историй болезни пациентов, включали также информацию о пациенте – возраст, пол и год рождения, диагноз и назначенные лекарства, включая название, форму, дозу, число приемов в день и количество лекарственных средств. Лекарственные средства сравнивались автором с копией действующего списка Список Основных лекарственных средств Республики Казахстан (1995) и справочником «Синонимы лекарственных средств» (1998). В каждом случае, обращалось внимание на то, патентованное ли лекарство или нет, инъекция это или нет, включено ли оно в Список Основных лекарственных средств Республики Казахстан (СОЛС). Полученные результаты были внесены в Форму индикаторов качества.

Автором было подсчитано среднее количество назначенных лекарственных средств, процент назначенных генерических препаратов, процент прописанных лекарств, входящих в перечень жизненно важных лекарственных средств. Назначения лекарственных средств были проанализированы, статистически обработаны, из общего количества назначений в каждый год были выявлены наиболее часто назначаемые антипсихотики первого и второго поколения, а также количество назначенного тригексифенидила.

Кроме того, был осуществлен анализ частоты назначений типичных и атипичных антипсихотиков и тригексифенидила при лечении антипсихотиками за период 2006–2009 гг. Общее количество назначенных за год типичных и атипичных антипсихотиков было переведено в единый «аминазиновый эквивалент». Для того чтобы выявить взаимосвязь между назначениями антипсихотиков и корректором тригексифенидилом, был введен коэффициент типичности антипсихотиков, который был равен отношению типичных к атипичным антипсихотикам.

На втором этапе были осуществлены клинические исследования лекарственных средств, применяемых для терапии шизофрении в психиатрическом стационаре. В исследованиях приняли участие 170 больных и 18 здоровых добровольцев.

Основным параметром оценки эффективности сравниваемых препаратов явилось изменение общего балла по шкале PANSS, полученного на сроке лечения 8 недель, по сравнению с исходной оценкой на 0 неделе. Дополнительные параметры оценки основывались на изменение общего балла по шкале PANSS в конце 1, 2, 3, 5, 6 и 7 недель, по сравнению с исходной оценкой. Предшествующей терапией считался прием препарата, принимаемого до начала приема исследуемого препарата. Сопутствующей терапией считался прием препарата, принимаемого с первым приемом исследуемого препарата

Автором впервые было проведено исследование клинических аспектов применения амисульприда и галоперидола при стационарном лечении больных с шизофренией. Объектом исследования являлись 90 больных с диагнозом шизофрения в возрасте от 20 до 60 лет. Пациенты были



госпитализированы в РНПЦПН в период 2013–2014 гг. Из них мужчин – 48 человек (53,3%), женщин – 42 человека (46,7%).

Так же, как и в предыдущем исследовании, основным параметром оценки эффективности сравниваемых препаратов явилось изменение общего балла по шкале PANSS, полученного на сроке лечения 8 недель, по сравнению с исходной оценкой на 0 неделе. Дополнительные параметры оценки основывались на изменении общего балла по шкале PANSS в конце 1, 2, 3, 5, 6 и 7 недель по сравнению с исходной оценкой. Предшествующей терапией считался прием препарата, принимаемого до начала приема исследуемого препарата. Сопутствующей терапией считался прием препарата, принимаемого с первым приемом исследуемого препарата.

Клинические результаты осмотра (включая побочные явления) фиксировались в разработанной индивидуальной регистрационной карте. Эффективность терапии оценивалась результатами динамических изменений показателей по шкале PANSS. Терапия считалась эффективной, если уменьшение общего балла по шкале PANSS составляла 50%, тогда больные включались в число респондеров. В случае малой эффективности при монотерапии (динамика по шкале PANSS отсутствовала) в течение четырнадцати дней производилось или изменение терапии, или комбинирование нейролептических лекарственных средств, или аугментация основного метода лечения. В целом, общая длительность исследования одного пациента составляла 2 месяца.

Исследование биологической и терапевтической эквивалентности орального раствора и таблеток рисперидона было проведено автором в рамках работ по биоэквивалентности кафедры фармакологии Алматинского института усовершенствования врачей и одобрено Комитетом по этике Республиканского научно-практического центра психиатрии, психотерапии и наркологии.

Клиническим материалом исследования фармацевтической эквивалентности стали 18 здоровых добровольцев обоего пола в возрасте 20–45 лет. В качестве испытуемых были привлечены мужчины и женщины (средний возраст –  $38,3 \pm 0,60$  лет, вес –  $71,7 \pm 1,04$  кг, рост –  $166,2 \pm 0,72$  см), добровольно пожелавшие принять участие в исследовании, им было проведено клиничко-физиологическое освидетельствование, и все пациенты отвечали критериям включения/исключения. Представленные группы подверглись рандомизации по возрасту, полу и массе тела.

На третьем этапе автором впервые была проведена разработка фармакоэкономической модели лечения шизофрении, сравнительный клиничко-экономический и фармакоэкономический анализ стоимости/эффективности использования различных антипсихотиков для лечения шизофрении.

Клиничко-экономические исследования проводились в РНПЦПН. Были изучены современные антипсихотики: арипипразол, палиперидон,



рисперидон и его генерическая копия, амисульприд, традиционный нейрорептик галоперидол.

Для дальнейших сравнительных клинико-экономических исследований автором вполне обоснованно было использовано фармакоэкономическое моделирование - «дерево решений», метод, который позволяет определить решающий выбор между несколькими направлениями решений. «Дерево решений» представляет собой диаграмму, в основе которой лежит поставленная задача, например, рациональная психофармакотерапия. Конкретный узел «дерева» – это несколько альтернатив решения, принимаемое исследователем и которое устанавливает, в какой узел проводится дальнейший переход. Выполняемым результатом является доступ от начального узла к конечному, состоящий из ряда последовательных действий.

Оценка «дерева решений» осуществлялась автором по 2 параметрам: производимая выгода (в денежном/эффективном эквиваленте) с вероятностью выполнения решения. Полученный результат высчитывался путем умножения выгоды результата на его вероятность. Стоимость каждого узла решений оценивалась дополнительно (Бабкин А. и др., 2007).

Основные клинические параметры, использованные для фармакоэкономических исследований, включали показатели приверженности лечению, эффективности, безопасности, частоты встречаемости рецидивов и побочных эффектов, сопутствующая терапия.

Средняя стоимость расходов на терапию больных шизофренией определялась посредством оценки средних розничных цен во всех аптеках г. Алматы по состоянию на 01.04.2009 года и прайс-листов на оказываемые медицинские услуги определенных учреждений здравоохранения г. Алматы.

В экономический мониторинг автором были включены все прямые медицинские затраты на терапию больных шизофренией. Для расчета общей стоимости лечения шизофрении каждым из исследуемых препаратов (галоперидол, палиперидон, арипипразол) оценивались не только прямые и косвенные затраты, связанные с терапией, но и стоимость «неудачи», то есть затраты, которые несет клиника в том случае, если пациент не отвечает на начальную терапию и требует изменений либо режима дозирования препарата, либо его смены, коррекции побочных эффектов и т.д.

Исходя из стоимости препаратов, стоимости одного дня госпитализации в клинике, принимая во внимание эффективность терапии, от которой зависела длительность пребывания пациентов в клинике, учитывая также стоимость назначенных им медикаментов, автором рассчитывалась стоимость «успеха» и «неудачи» терапии шизофрении галоперидолом и палиперидоном, арипипразолом.

На четвертом этапе автором впервые была осуществлена работа по совершенствованию фармакотерапии шизофрении в стационарных условиях в Республике Казахстан и внедрение результатов фармакоэкономического



анализа в систему лекарственного обеспечения больных шизофренией в республике.

В этот период под эгидой Республиканского центра психиатрии психиатры Казахстана участвовали в двух международных исследованиях – PILAR и HospiPalm (Clinical Study R092670SCH4017, Clinical Study R076477SCH4016), а также значительно углубили опыт применения атипичных антипсихотиков (арипипразол, амисульприд, палиперидон, кветиапин), включая пролонгированные формы атипичных нейролептиков. Отражением этого явилось повышение количества научных публикаций и методических рекомендаций, посвященных эффективности и безопасности применения современных антипсихотических препаратов (на 40%, по сравнению с предыдущими годами).

Кроме того, в период 2013–2015 гг. практически все регионы Казахстана участвовали в серии семинаров, посвященных обучению навыкам психосоциальной работы, которые впоследствии нашли широкое отражение в повседневной практике. Методологической основой семинаров являлись труды германского психиатра Й. Боймля. Результаты адаптации его трудов нашли отражение в руководстве по ведению психообразовательных групп при шизофрении (Алматы, 2015). В этот период также были опубликованы фармакоэкономические исследования, проведенные в Казахстане, показавшие необходимость рационализации подходов к терапии шизофрении с использованием как типичных, так и атипичных антипсихотиков.

На пятом этапе автором были проведены анализ показателей заболеваемости и эффективности стационарного лечения в Республике Казахстан за 2010-2014 годы и оценка эффектов внедрения в деятельность психиатрической службы научно обоснованных подходов к совершенствованию психиатрической помощи больным шизофренией. Были проанализированы 15 отчетно-статистических форм, число единиц наблюдения составило более 800 000.

На основании отчетных данных по общепринятым методикам были рассчитаны показатели обеспеченности населения психиатрическими койками, показатели использования коечного фонда, другие количественные и качественные индикаторы работы учреждений амбулаторного и стационарного звена.

Автором впервые была изучена деятельность медицинских учреждений РК, оказывающих психиатрическую помощь, за 5 лет (2010–2014 гг.), их ресурсное обеспечение, кадровый потенциал и уровень квалификации специалистов различных звеньев оказания психиатрической и психотерапевтической помощи. Была осуществлена оценка качества оказания стационарной и амбулаторной психиатрической помощи – ее объем и адекватность используемых диагностических, лечебных и социо-реабилитационных мероприятий в условиях реструктуризации психиатрической службы.



В задачи исследования входило также получение объективной оценки распространенности психических расстройств и отдельно шизофрении среди населения Республики Казахстан за 2010–2014 гг. Использовались годовые статистические отчетные формы всех учреждений психиатрической службы РК за 2010–2014 гг. а также официальные материалы статистических сборников Министерства здравоохранения РК «Психиатрическая помощь населению Республики Казахстан» за 2010–2014 годы. Для сравнительного анализа изучались официально опубликованные статистические материалы психиатрической службы Российской Федерации (2010–2014 гг.) и данные из источников ВОЗ.

Был проведен анализ уровня госпитализации больных шизофренией в психиатрические стационары РК и проанализированы показатели, отражающие эффективность стационарного лечения: средняя длительность госпитализации, повторность госпитализации, показатели выхода на инвалидность и прекращения наблюдения в связи с выздоровлением или выраженным улучшением.

На заключительном этапе, на основании результатов проведенного исследования, были сформулированы выводы, отражающие особенности организации стационарной психиатрической помощи больным шизофренией в Республике Казахстан, ее наиболее актуальные проблемы и задачи на перспективу. Сформулированы рекомендации по оптимизации терапии шизофрении.

Оценены особенности организации психиатрической службы и региональных особенностей оказания помощи больным шизофренией в Республике Казахстан. На основании динамики показателей эффективности стационарного лечения показан эффект от внедрения клинко-экономического моделирования в программы лекарственного обеспечения в рамках развития концепции национальной лекарственной политики в Республике Казахстан.

**Научная новизна.** Особенностью работы, определяющей ее новизну, является то, что она не является сугубо клиническим трудом, посвященным вопросам организации психиатрической помощи в рамках специальности 14.01.06 – «Психиатрия».

Автором выбран особый аспект в поиске путей совершенствования системы оказания психиатрической помощи – междисциплинарная интеграция научных методов исследования для разработки современной региональной модели организации психиатрической помощи населению. Следует признать, что подобный аспект не только имеет право на существование, но и позволяет представить проблему совершенствования психиатрической службы региона более многопланово, многогранно и вместе с тем целостно. Системный подход к предмету исследования позволил автору сделать ряд теоретических выводов.

Своим исследованием диссертант расширил имевшиеся у психиатров и организаторов здравоохранения представления о характере и тенденциях



заболеваемости населения психическими расстройствами. Теоретически важным представляется исходный пункт самого замысла исследователя: раскрыть взаимосвязь и взаимообусловленность системы оказания психиатрической помощи и взаимосвязь ее с фармакоэкономическими затратами на ее оказание.

С помощью адаптированных к задачам исследования методологических подходов, осуществлён пересмотр существующих представлений и знаний об организации психиатрической помощи; они дополнены новыми организационно-технологическими решениями, реализованными в новой многоуровневой модели организации психиатрической помощи населению.

**Практическую значимость** выводов и рекомендаций диссертанта следует признать высокой. Прежде всего, необходимо отметить то, что полученные в исследовании результаты позволили уточнить медико-статистическую информацию о заболеваемости шизофренией населения Республики Казахстан и выявить особенности динамики её показателей, необходимые для обеспечения эффективной деятельности органов управления здравоохранением.

В диссертации научно обоснованы предложения по приведению мощности учреждений, оказывающих психиатрическую помощь, в соответствие с реальными и прогнозируемыми потребностями населения на основе разработанной многоуровневой модели организации психиатрической помощи населению. В работе научно обоснованы рекомендации по фармакоэкономическому использованию лекарственных препаратов при лечении шизофрении.

**Оценка личного вклада соискателя в разработку научной проблемы, репрезентативности эмпирического материала.** Тема диссертации, ее план, основные идеи и содержание разработаны лично автором на основании литературных данных и результатов собственных исследований. Автором лично сформулированы цель, задачи исследования и рабочие гипотезы, разработана методика исследования и учетные статистические карты, осуществлен сбор материала, выполнены обобщение и анализ результатов исследования, научно обоснованы выводы и практические рекомендации. Доля участия автора в сборе и обработке данных составила 85%, в проведении клинико-эпидемиологических, клинико-фармакологических и фармакоэкономических исследований – 80%, экспертизы медицинской документации – 80%, в обобщении и анализе результатов – 100%.

**Оценка содержания диссертации, её завершенности, подтверждение публикаций автора.** Во введении кратко и точно обосновываются, и формулируются актуальность темы, цель и задачи исследования. Содержание каждого из перечисленных атрибутов введения сформулировано ясно, позволяет глубоко проанализировать все аспекты рассматриваемой научной проблемы.



Диссертация оформлена согласно современным требованиям ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации. Текст диссертации написан в монографическом стиле, тщательно структурирован, отличается обоснованностью и последовательностью изложения, целостностью и завершенностью. Диссертация изложена на 370 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных источников, 4 приложений.

Работа иллюстрирована 61 таблицей и 11 рисунками. Иллюстративный материал демонстративен, что облегчает восприятие большого объема формализованных данных и повышает информативность работы. Библиографический указатель включает 538 источников, из них 219 на русском языке и 319 зарубежных публикаций.

По теме диссертации опубликовано 27 печатных работ, из них 1 статья в зарубежном журнале, входящем в базы научного цитирования Web of Science и Scopus, 13 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 1 монография.

Выводы, сформулированные в диссертации, отражают основные достижения и существо работы, логично вытекают из содержания исследования.

Практические рекомендации автора полностью основаны на результатах исследования, выполнимы в условиях современного здравоохранения.

Анализ представленной диссертационной работы показывает, что её автор полностью справился с поставленными перед ним целью и задачами.

Необходимо подчеркнуть достаточно высокую степень внедрения результатов диссертационной работы автора.

Результаты научной работы внедрены в клиническую практику Республиканского научно-практического центра психического здоровья, г. Алматы, психиатрических организаций Карагандинской, Кустанайской, Павлодарской, Южно-Казахстанской, Атырауской, Западно-Казахстанской областей Республики Казахстан, г. Семей, г. Астаны. Они также внедрены в практику психиатрических учреждений Ленинградской области, Санкт-Петербургской городской психиатрической больницы № 1 им. П.П. Кащенко.

На основе материалов исследования были разработаны аналитические отчеты и составлены методические рекомендации, которые используются в работе Управлений здравоохранения Карагандинской, Кустанайской, Павлодарской, Южно-Казахстанской, Атырауской, Западно-Казахстанской областей, г. Семей Республики Казахстан.

Данные о деятельности амбулаторной и стационарной психиатрической службы Республики Казахстан используются в работе организационно-методического консультативного отдела Республиканского

научно-практического центра психического здоровья Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

Результаты исследования также были использованы при подготовке Плана мероприятий по развитию службы психического здоровья Республики Казахстан на 2017–2019 годы (на момент написания диссертации находится на утверждении в Министерстве здравоохранения Республики Казахстан).

Автореферат диссертации написан в соответствии с требованиями ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации. Все научные публикации и автореферат отражают основное содержание диссертации.

Замечаний по оформлению диссертации нет (отмечены отдельные опечатки, технические и стилистические погрешности в тексте, которые, в целом, не снижают основной ценности исследования).

Принципиальных замечаний по содержанию диссертации нет. В качестве отдельных замечаний можно отметить следующие.

1. Каким образом проведенное фармакоэкономическое обоснование использования лекарственных препаратов при лечении шизофрении может конкретно способствовать оптимизации подходов к организации психиатрической помощи в Республике Казахстан? В какой степени предложенные подходы могут быть использованы для оптимизации организации психиатрической помощи других регионов?
2. В третьем выводе автор работы указывает, что при сравнительном исследовании терапии амисульпридом и галоперидолом были показаны преимущества амисульприда как по эффективности (количество респондеров), так и по профилю переносимости и безопасности (низкая частота побочных явлений), которые дают основания рекомендовать амисульприд в качестве препарата выбора для лечения стационарного контингента больных с шизофренией. В то же время, в практических рекомендациях указывается, что препаратами выбора по параметрам эффективности, безопасности и фармакоэкономичности являются атипичные антипсихотики арипипразол и палиперидон в лечении больных шизофренией с острыми психотическими эпизодами и амисульприд – в терапии пациентов хронической шизофренией. Как, по мнению автора, согласуются приведенные данные по эффективности и безопасности амисульприда в зависимости от этапа лечения шизофрении?

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Алтынбекова Куаныша Сагатовича «Оптимизация психиатрической помощи больным шизофренией в условиях стационара (клинико-терапевтические, организационные и фармакоэкономические аспекты)» является самостоятельной, завершённой научной квалификационной работой. Приведенные в работе результаты



свидетельствуют о том, что автору удалось решить одну из актуальных проблем здравоохранения – проблему совершенствования организации психиатрической помощи населению и системы обеспечения должного качества этой помощи, имеющей важное социально-экономическое и медицинское значение.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов и их практической реализации диссертация Алтынбекова Куаныша Сагатовича соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.06 – «Психиатрия» (медицинские науки).

Доцент кафедры психотерапии и сексологии  
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский  
университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России  
доктор медицинских наук

О.В. Лиманкин

07 сентября 2017 г.

Подпись доктора медицинских наук О.В. Лиманкина заверяю:

*Ученый секретарь Университета*  *С.А. Артюшкин*

Адрес: 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, дом 41  
Тел: 8 (812) 303-50-00 Факс 8 (812) 303-50-35 Эл. почта: rectorat@csgmu.ru