

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора
по инновационному научному развитию
и международному сотрудничеству
ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева
доктор медицинских наук В.А. Михайлов



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация К.В. Рыбаковой «Феноменология алкогольной зависимости, неосложненной и осложненной психическими расстройствами, пути стабилизации ремиссии» выполнена в отделении лечения больных алкоголизмом.

В период подготовки диссертационной работы Рыбакова Ксения Валерьевна с сентября 2009 года работает в должности старшего научного сотрудника, а с декабря 2014 года по настоящее время ведущего научного сотрудника отделения лечения больных алкоголизмом Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В 1996 году окончила Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности лечебное дело.

С 1996 года по 1999 года обучалась в клинической интернатуре и ординатуре по специальности психиатрия на базе кафедры психиатрии и наркологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В 2004 году защитила кандидатскую диссертацию на тему «Психические расстройства и психосоматические соотношения у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом» ((решение диссертационного совета Санкт-Петербургского научно-исследовательского института им. В.М. Бехтерева №3 от 26.02.2004).

Научный консультант – Крупницкий Евгений Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, основное место работы – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора центра по научным вопросам.

По итогам обсуждения сделано следующее заключение:

Оценка выполненной работы и актуальность исследования.

Диссертационная работа К.В. Рыбаковой на тему «Феноменология алкогольной зависимости, неосложненной и осложненной психическими расстройствами, пути стабилизации ремиссии» является завершенным научным трудом.

Диссертационная работа К.В. Рыбаковой выполнена методически грамотно, объем изучаемой выборки достаточен: всего в диссертационного исследования включено 713 человек. В исследования по изучению сравнительной феноменологии алкогольной зависимости включено 402 человека (группа пациентов с синдромом алкогольной зависимости, осложненной психическими расстройствами (хронические расстройства настроения – 72 человека, расстройства зрелой личности – 68 человек, шизотипическое расстройство – 58 человек, органическое поражение

головного мозга – 48 человек) состояла из 246 человек, группа сравнения – пациенты с синдромом зависимости от алкоголя, неосложненным психическими расстройствами, включала 156 человек). В комплексное проспективное когортное исследование качества ремиссии у больных с синдромом алкогольной зависимости, неосложненным психическими расстройствами, предпринятое для выявления терапевтических мишеней стабилизации ремиссии включено 88 человек. В фармакологические исследования включено 223 человека: 1) в исследования, проведенные для установления эффективности и безопасности применения антидепрессантов эсциталопрама и тразодона для стабилизации ремиссии алкогольной зависимости, в группе больных, у которых зависимость от алкоголя сочеталась с депрессивными расстройствами легкой и средней степени тяжести – 91 человек (29 человек в группе эсциталопрама, 30 человек в группе тразодона, 31 человек в группе плацебо); 2) в исследования эффективности и безопасности баклофена (16 человек в группе баклофена, 16 человек в группе плацебо) и прегабалина (50 человек в группе прегабалина, 50 человек в группе плацебо) для стабилизации ремиссии у больных с неосложненными психическими расстройствами алкогольной зависимостью, всего включено 132 человека.

Критерии отбора являются корректными, число обследованных достаточно для обоснования вывода работы.

Актуальность диссертационного исследования Рыбаковой К.В. обусловлена тем, что сочетание зависимости от алкоголя или других психоактивных веществ и психических заболеваний не является спорадическим: от 20% до 80% пациентов, получавших лечение по поводу психических расстройств, имеют проблемы (злоупотребление или зависимость) с алкоголем или наркотиками. Взаимное влияние, которое оказывают психическое заболевание и зависимость от алкоголя или другого психоактивного вещества, как на клиническую картину, так и динамику

обоих заболеваний, не только затрудняют диагностику и прогноз, но и влияют на выбор терапевтической тактики.

Комплексное изучение качества ремиссии, включающее субъективную оценку пациентом ее качества, понимание степени компенсированности ремиссии позволяет формировать индивидуальные терапевтические программы для больных с алкогольной зависимостью на разных этапах становления ремиссии, которые включают как психотерапию, так и фармакотерапию. Для диагностики объективного уровня реадaptации больного в ремиссии, а также для выявления предикторов длительности ремиссии у больных, зависимых от алкоголя, необходима разработка комплексного подхода многомерной квантифицированной оценки.

Накопленные доклинические и клинические данные убедительно свидетельствуют о том, что центральная серотониновая недостаточность является одним из важных нейрохимических механизмов развития как депрессии, являющейся частым коморбидным расстройством с синдромом зависимости от алкоголя, так и собственно алкогольной зависимости. Наиболее актуальными для исследования эффективности лечения алкогольной зависимости, сочетающейся с депрессивными расстройствами, представляются препараты эсциталопрам и тразодон, механизм действия которых связан с влиянием на серотонинергическую систему мозга. Эсциталопрам, селективный ингибитор обратного захвата серотонина, по данным систематических обзоров, обладает оптимальным сочетанием эффективности и переносимости. Тразодон, кроме того, что он является селективным ингибитором нейронального захвата серотонина, обладает также α -адреноблокирующим эффектом, и блокирует 5HT_{2A} подтип рецепторов серотонина. В отличие от эсциталопрама, тразодон обладает седативным действием, в силу чего может назначаться пациентам, у которых депрессия сочетается с нарушениями сна и тревогой.

Актуальность исследования фармакологической стабилизации ремиссии синдрома алкогольной зависимости обусловлена тем, что препараты,

зарегистрированные для лечения алкогольной зависимости, неосложненной психическими расстройствами (дисульфирам, акампросат, антогонисты опиатных рецепторов), демонстрируют умеренную эффективность, их терапевтические эффекты нередко зависят от ряда условий: установки больного на трезвость, контроля комплаенса со стороны родственников, реабилитационного потенциала пациента. Новым разрабатываемым направлением фармакотерапии, неотягощенного психическими расстройствами алкоголизма, является исследование препаратов, влияющих на ГАМК-ергическую и глутаматергическую системы, о роли которых в формировании синдрома зависимости от алкоголя говорят результаты множества экспериментальных и клинических исследований. В этой связи изучение эффективности и безопасности препаратов баклофена (производное гамма-аминомасляной кислоты, ее стереоспецифический агонист, основной механизм действия которого связан с активацией пресинаптических ГАМК-В рецепторов) и прегабалина (модулятор глутаматергической нейротрансмиссии), для стабилизации ремиссии синдрома зависимости от алкоголя является перспективным.

Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации. Автору принадлежит основная роль в постановке задач и обосновании их достижения, а также обосновании практических рекомендаций. Диссертантом проведен углубленный анализ отечественной и зарубежной научной литературы, клиническое обследование и динамическое наблюдение за пациентами с синдромом зависимости от алкоголя, осложненного и неосложненного психическими расстройствами, статистическая обработка и анализ полученных данных, а также их представление. Автором лично изложены результаты анализа полученных данных в диссертационной работе, опубликованы научные труды, представлены доклады по теме диссертации, сделаны выводы и практические рекомендации для внедрения результатов исследования в практическое здравоохранение.

Степень достоверности результатов проведенного исследования.

Диссертационное исследование проведено на высоком методическом уровне, что определяет достоверность полученных результатов. Цель четко сформулирована, задачи для ее достижения поставлены корректно. Достоверность результатов подкрепляется достаточным объемом материала, который был тщательно проанализирован и корректно статистически обработан.

Выводы диссертации и основные положения, выносимые на защиту, полностью соответствуют содержанию работы. Полученные результаты являются практически и теоретически значимыми.

Научная новизна исследования определяется систематизацией полученных новых данных о влиянии коморбидной патологии на формирование и течение синдрома алкогольной зависимости и разработкой новых алгоритмов дифференциальной диагностики первичных психических расстройств (депрессивных и шизофренического спектра), сочетающихся с алкогольной зависимостью. Впервые проведен анализ особенностей ведущих клинических симптомов алкогольной зависимости, сочетающихся с первичными, существующими независимо от алкогольной зависимости, психическими расстройствами. На его основе впервые получены данные, которые позволяют прогнозировать течение алкогольной зависимости, осложненной первичными психическими расстройствами.

Разработан новый квантифицированный метод оценки качества ремиссии, учитывающий субъективное восприятие качества жизни. С помощью применения разработанного квантифицированного метода оценки качества ремиссии определены терапевтические мишени профилактики рецидивов при алкогольной зависимости, показана их общность у больных алкогольной зависимостью, осложненной и неосложненной коморбидной психической патологией. Впервые в двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях продемонстрирована эффективность антидепрессантов эсциталопрама (селективный ингибитор обратного захвата

серотонина) и тразодона (антагонист\ингибитор обратного захвата серотонина), а также прегабалина (препарата, снижающего высвобождение глутамата), для стабилизации ремиссии при алкогольной зависимости. Уточнен терапевтический потенциал баклофена (препарата, активирующего ГАМК-Б рецепторы) в стандартных терапевтических дозах.

Практическая значимость работы. Предложенный алгоритм может быть использован в наркологической практике и программах первичной подготовки и усовершенствования врачей психиатров и психиатров-наркологов. Новые данные о влиянии первичных психических расстройств на формирование и течение могут использоваться врачами психиатрам и психиатрам-наркологами при составлении индивидуальных планов лечения коморбидных больных. Разработанная многомерная квантифицированная методика оценки ремиссии алкогольной зависимости может быть включена в программы реабилитации для своевременного выявления симптомов, требующих коррекции, у больных с алкогольной зависимостью на разных этапах становления ремиссии. В терапевтических программах стабилизации ремиссии у больных алкогольной зависимостью, отягощенной депрессивными расстройствами, целесообразно использование антидепрессантов, влияющих на сератонинергическую трансмиссию – эксциталопрама и тразодона, для стабилизации ремиссии и профилактики рецидива зависимости от алкоголя, а также для коррекции депрессивных и тревожных расстройств в практике стационарных и амбулаторных наркологических учреждений. Результаты впервые проведенного в дизайне двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования эффективности и безопасности применения прегабалина у больных алкогольной зависимостью без коморбидных психических расстройств, продемонстрировали его способность снижать количество дней тяжелого пьянства, количество потребляемого алкоголя, время до рецидива СЗА, а также его хорошую переносимость у больных СЗА, что предоставляет

новые возможности для лечения больных СЗА в рутинной наркологической практике.

Внедрение результатов исследования в практику. Полученные результаты внедрены в учебные программы постдипломного образования по направлению «Наркология» ФГБУ НМИЦ ПН имени В.М. Бехтерева МЗ РФ, работу отделения лечения больных алкоголизмом ФГБУ НМИЦ ПН имени В.М. Бехтерева МЗ РФ, работу ГБУЗ ЛОНД.

Оценка стиля и оформления диссертации. Оформление диссертации соответствует требованиям, предъявляемым к докторской диссертации, она написана в монографическом стиле, построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, глав с описанием материалов и методов каждого конкретного фрагмента работы и изложением полученных результатов, их обсуждения и выводов. Диссертация изложена на 317 страницах и включает в себя 46 таблицы и 21 рисунок. Список литературы включает 787 источников, из которых 163 опубликовано в отечественных и 624 – в зарубежных изданиях. Работа написана научным языком, четко структурирована, содержит выдержки и цитаты, ведущих отечественных и зарубежных специалистов в области психиатрии, наркологии и медицинской психологии, подтверждающих утверждения автора. Статистическая обработка проведена с использованием современных методов статистического анализа. Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных автором. По теме диссертации опубликовано 33 печатные работы, из них 22 статьи в журналах перечня ВАК, в том числе 5 статей в журналах, входящих в Scopus, издано 3 методических пособия в соавторстве.

Специальность, которой соответствует диссертация. Диссертация соответствует медицинской отрасли науки, специальности 14.01.27 – «Наркология».

Диссертация Рыбаковой Ксении Валерьевны «Феноменология алкогольной зависимости, неосложненной и осложненной психическими расстройствами, пути стабилизации ремиссии» рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.27 – «наркология».

Заключение принято на научном заседании отделения лечения больных алкоголизмом ФГБУ НМИЦ ПН имени В.М. Бехтерева. На заседании присутствовало 9 человек. Результаты голосования по принятию решения: «за» – 9 человек, «против» – нет, протокол № 11 от 19.06.2019.

Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник
отделения лечения больных алкоголизмом

Гончаров Олег Валерьевич

