

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, главного врача Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения Москвы» Костюка Георгия Петровича на диссертацию Ахметовой Лилии Шамилевны «Клинические и фармакогенетические аспекты эффективности и безопасности антипсихотиков первой и второй генерации», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.06 - психиатрия и 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Ахметовой Лилии Шамилевны посвящена актуальной социально-значимой проблеме психиатрии и клинической фармакологии — проблематике терапии расстройств шизофренического спектра. Шизофрения встречается только у около 1 % населения, но находится в списке 25 лидирующих заболеваний в мире с точки зрения инвалидизации, имеет серьезные медицинские и социально-экономические последствия, значительная часть которых связана с неэффективностью назначаемой терапии. Несмотря на значительные успехи в области современной нейробиологии и психофармакологии, новые инновационные формы психосоциальной терапии и реабилитации, по текущим данным, от 20 до 50% пациентов с шизофренией не достигают стабильной ремиссии, не более 26% пациентов, находящихся под амбулаторным наблюдением, соответствуют критериям полной ремиссии. В настоящее время основными препаратами для лечения расстройств шизофренического спектра являются антипсихотики, прием которых сопряжен с широким спектром нежелательных реакций, которые зачастую приводят к снижению приверженности к терапии и качества жизни пациентов, а также к эксацербации психоза и хронизации процесса. Выбор оптимального антипсихотика остается важной и сложной задачей, однако осуществляется, не имея достоверных предикторов ответа и нежелательных реакций, в повседневной клинической практике эмпирически.

Эффективность и безопасность антипсихотической терапии зависят от ряда факторов, таких как рецепторный профиль и дозировка антипсихотиков, однако генетические особенности пациентов являются наиболее достоверными прогностическими критериями. Десятилетия исследований позволили получить обширные данные о вкладе генетических факторов в эффективность и безопасность антипсихотиков. Сложный механизм действия и многоцелевой

профиль большинства антипсихотических препаратов препятствуют идентификации фармакогенетических маркеров клинического значения. Тем не менее, валидность ассоциаций между вариантами генов *CYP1A2*, *CYP2D6*, *CYP2C19*, *ABCB1*, *DRD2*, *DRD3*, *HTR2A*, *HTR2C*, *BDNF*, *COMT*, *MC4R* и антипсихотическим ответом подтверждена в независимых исследованиях генов-кандидатов. Однако только ограниченное число результатов оказались применимыми в клинической практике.

Поэтому актуальность диссертационного исследования Л.Ш.Ахметовой, направленного на повышение эффективности и безопасности фармакотерапии расстройств шизофренического спектра, не вызывает сомнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации, базируется на выверенном дизайне, адекватном поставленной цели и сформулированным задачам исследования, а также правильном использовании инструментов статистического анализа. Автором диссертационной работы проведено комплексное исследование, состоящее из 2 этапов на достаточном проспективном клиническом материале. На I этапе проведено сравнение эффективности и безопасности галоперидола и палиперидона у 96 пациентов с расстройствами шизофренического спектра, принимавших данные антипсихотики в режиме монотерапии. На II этапе было включено 117 пациентов, получавших антипсихотики первой и второй генерации в режиме монотерапии, определялась значимость фармакогенетического маркера – носительство полиморфного варианта rs6313 гена серотонинового рецептора, как предиктора эффективности и безопасности антипсихотической терапии пациентов с психическими расстройствами шизофренического спектра. С целью исследования распространенности различных генотипов и их согласованности с законом Харди-Вайнберга, была набрана популяционная группа из 221 пациента с идентичными критериями включения, но не принимавшими антипсихотики в режиме монотерапии.

Материал диссертации соответствует цели и задачам работы. Все научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, четко аргументированы и обоснованы, что свидетельствует о сложившихся навыках научного анализа и свободном владении автором материалом. Основные положения диссертационной работы базируются на детальном анализе материала собственного исследования, достаточно полно представлены полученные результаты. Выводы диссертации закономерно вытекают из основных научных положений, защищаемых автором, имеют важное научное и практическое значение, логично вытекают из полученных результатов проведенного исследования и соответствуют поставленной цели и

задачам. Достоверность результатов исследования обеспечена строгим соблюдением принципов доказательной медицины.

Исследование проводилось в период с 2016 по 2020 гг. на базе Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Психиатрическая больница №1 им. П.П. Кащенко» и государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканская клиническая психиатрическая больница им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Республики Татарстан.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций

Автором впервые на территории Российской Федерации проведено комплексное клинико-биологическое сравнительное исследование пациентов с расстройствами шизофренического спектра, принимающих антипсихотики первой и второй генерации в режиме монотерапии с установлением фармакогенетического предиктора безопасности психофармакотерапии в отношении прогнозирования развития антипсихотик-индуцированного изменения веса.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Результаты диссертационного исследования отражены в 10 печатных работах, в том числе 4 полнотекстовых статьях в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, из них 1 статья, входящая в международную базу данных SCOPUS, 1 статья, входящая в международную базу данных Web of Science, 5 тезисов в сборниках российских и зарубежных конференций. Соискатель участвовала в написании 2 подглав коллективной монографии «Клиническая психофармакогенетика». Опубликованные работы и автореферат в полной мере соответствуют основным положениям диссертации.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом

Диссертационная работа Л.Ш. Ахметовой построена по традиционному образцу и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложения. Текст изложен на 139 страницах, содержит 3 рисунка, 41 таблицу. Раздел «Приложения» содержит 4 таблицы. Список литературы содержит 187 источников, из которых 11

опубликовано в отечественных и 176 – в зарубежных изданиях.

Во введении автором подчеркивается актуальность работы, представлены последние данные о степени разработанности темы, четко сформулированы цель и задачи исследования. Автором отражены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. Сформулированы основные положения, выносимые на защиту. Представлены данные о степени достоверности работы, публикациях и апробации материалов диссертации, внедрении работы в лечебный процесс. В обзоре литературы отражены данные, полученные по данной проблематике в других исследованиях, большая часть из которых представлена за последние годы, что делает проведенный сравнительный анализ современным и актуальным. Вторая глава диссертации посвящена подробному анализу клинического материала; описаны клинико-психопатологические, психометрические, клинико-лабораторные, молекулярно-генетические методы исследования, а также способы статистической обработки данных. В третьей главе изложены непосредственно результаты проведенного анализа клинического материала, выявлены статистически значимые результаты сравнительного анализа эффективности и безопасности галоперидола и палиперидона у пациентов с расстройствами шизофренического спектра, установления фармакогенетического предиктора безопасности терапии антипсихотиками в отношении антипсихотк-индуцированного изменения веса. В заключении автор обобщает полученные результаты. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам, практические рекомендации применимы в психиатрической практике. Из вышеизложенного становится понятной значимость представленного научного исследования, а также значимый вклад автора в решение актуальной проблемы – повышения эффективности и безопасности терапии антипсихотиками первой и второй генерации пациентов с расстройствами шизофренического спектра.

Содержание автореферата

Объем автореферата составляет 24 страницы, иллюстрирован 2 рисунками, 5 таблицами. Содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертации.

Замечания к диссертационной работе и вопросы

1. Во втором выводе диссертации содержится утверждение об эффективности галоперидола и палиперидона при купировании позитивных симптомов. Однако подробно в разделе результаты исследования и кратко в первом выводе отмечается, что эти два антипсихотика назначались в разных

клинических ситуациях. Например, галоперидол применялся на этапе собственно купирующей терапии и в наиболее тяжелых случаях (в купирующей фазе лечения психического расстройства, с высоким общим баллом PANSS), а палиперидон изначально чаще назначался пациентам, имеющим более благоприятное течение заболевания, при наличии от легких до умеренно-выраженных психотических симптомов, с меньшим общим баллом PANSS, и в качестве поддерживающей терапии. В виду этого прошу ответить на такой вопрос: Почему в исследовании проведено сравнение антипсихотиков, которые применялись в отношении разной тяжести и клинической картины психотических нарушений?

2. Соглашаясь с общим смыслом второго вывода диссертации, представляется не вполне удачным использование следующей формулировки: «Галоперидол и палиперидон эффективны для купирования позитивных симптомов у пациентов с расстройствами шизофренического спектра...». Дело в том, что термин «купирование» (от фр. couper – отрезать, рубить, отсекал и пр.) традиционно в медицине относится к терапии, позволяющей прерывать болезнь, приступ болезни или какие либо острые кризисные явления своевременным эффективным лечением. Может быть, для характеристики результативности обоих антипсихотиков при лечении позитивных симптомов более уместной была бы не столь категоричная обобщающая формулировка?
3. Скорее всего, это лишь недостаток оформления таблиц и представления дизайна работы, но из содержания второй главы не удалось составить ясное представление, сколько времени проходило между двумя визитами с психометрическими оценками.
4. При сравнительной оценке психического состояния пациентов с расстройствами шизофренического спектра, принимающих галоперидол и палиперидон, на момент завершения исследования, отмечено, что на фоне лечения палиперидоном, в отличие от группы принимавших галоперидол, оказались значимо меньшие показатели подшкалы G7 «двигательная заторможенность», и это связано Вами с относительно низким риском ЭПС. Однако в подшкале G7 оценивается «Снижение двигательной активности, которое проявляется замедлением или уменьшением движений и речи, ослабленной реакцией на стимулы и сниженным телесным тонусом». То есть отсутствие значимой динамики показателя двигательной активности на фоне лечения галоперидолом может быть обусловлено не только проявлениями гипокинезии в рамках паркинсонизма, но и сильным седативным и «затормаживающим» действием галоперидола, а также отсутствием влияния у этого препарата на заторможенность, связанную с депрессией. Кстати, отсутствие антидепрессивного эффекта галоперидола и его наличие у

палиперидона вы убедительно показываете на примере динамики показателей шкалы CDSS.

Вместе с тем замечания касаются скорее терминов, которые использует автор, и нюансов интерпретации некоторых представленных данных, но не умаляют достоверности и научной ценности полученных результатов исследования.

Заключение

Таким образом, диссертация Ахметовой Лилии Шамилевны «Клинические и фармакогенетические аспекты эффективности и безопасности антипсихотиков первой и второй генерации» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной научной задачи по повышению эффективности и безопасности терапии антипсихотиками пациентов, страдающих расстройствами шизофренического спектра с выделением фармакогенетического предиктора, имеющей важное значение для практической психиатрии и клинической фармакологии. Научный труд содержит все необходимые квалификационные признаки и соответствует требованиям, установленным п. 9, 10 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, в действующей редакции Постановления Правительства РФ от 01.10.18 № 1168, с изменениями от 26.05.2020г., а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.06 – психиатрия, 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, профессор, главный врач государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»



Г.П. Костюк

Согласен на обработку моих персональных данных



Г.П. Костюк

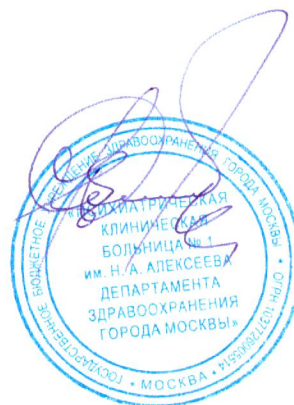
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Психиатрическая клиническая больница

№ 1 им. Н.А. Алексеева Департамента
здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ
«ПКБ № 1 ДЗМ»)

Адрес: 117152, г. Москва, Загородное ш., д. 2
тел.: +7(495)9529161; e-mail: kgr@yandex.ru;
веб-сайт: <https://pkb1.ru>

Подпись профессора Костюка Г.П. заверяю:
Начальник отдела кадров Государственного
бюджетного учреждения здравоохранения
города Москвы «Психиатрическая
клиническая больница № 1
им. Н.А. Алексеева Департамента
здравоохранения города Москвы»

«29» апреля 2021 г.



Д.С. Стеблин