

«Утверждаю»

Проректор по научной работе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор



Насыров Р.А.

«29 апреля

2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации Ахметовой Лилии Шамилевны на тему: «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 научного исследования

В настоящее время шизофрения во всем мире занимает лидирующие позиции по уровню инвалидизации пациентов и снижению качества жизни. Она относится к числу распространенных психических расстройств, по данным ВОЗ она встречается у 0,8-1,0% населения во всех странах. Общие затраты, связанные с лечением шизофрении, выплатой пособий, экономическим ущербом и др., составляют значительную долю, в связи с чем заболевание расценивается как дорогостоящие и обременительных для системы здравоохранения. Дебют расстройства обычно приходится на молодой трудоспособный возраст, а течение болезни носит хронический характер, что

требует длительного стационарного лечения, повторных госпитализаций, сопровождается большими временными и финансовыми затратами. Продолжительность жизни среди контингента больных шизофренией на 20% ниже, чем в общей популяции.

Антипсихотики в настоящее время являются основными препаратами для лечения широкого перечня психических расстройств, в том числе для медикаментозной терапии шизофрении. Однако прием пациентами данной группы препаратов сопряжен с широким спектром нежелательных реакций, одной из которых является изменение веса тела (антипсихотик-индуцированное). Современный подход к повышению эффективности фармакотерапии предполагает активное использование принципов персонализированной медицины, в том числе максимальной индивидуализации терапевтических подходов к каждому конкретному пациенту на основании комплекса валидных биомаркеров с возможностью прогноза эффективности и безопасности препарата до его назначения.

За последние 20 лет в области психофармакогенетики достигнуты значительные успехи, описано большое число генетических вариаций, ассоциированных с эффективностью препаратов и /или вызываемыми ими нежелательных реакций. Однако в клинической практике на сегодняшний день выделено пока мало достоверных предикторов ответа на терапию, которыми можно руководствоваться при подборе терапии.

В связи со сказанным, диссертационное исследование Л.Ш. Ахметовой рассматривается как новое, актуальное и практически востребованное.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

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 антидепрессант-индуцированного изменения веса.

Научно-практическая ценность полученных автором результатов

Полученные автором результаты интересны как для фундаментальной науки, так и для практической медицины, они существенно дополняют и расширяют существующие представления и фундаментальные знания в области терапии антидепрессантами относительно влияния клинических и фармакогенетических предикторов эффективности и безопасности антидепрессантной терапии.

Работа имеет очевидное практическое значение, поскольку полученные результаты настоящего исследования являются основой для разработки пилотной диагностической панели для прогноза развития метаболических нежелательных реакций в отношении изменения веса при антидепрессантной терапии пациентов с психическими расстройствами шизофренического спектра, которая направлена на повышение эффективности и безопасности психофармакотерапии.

Фармакогенетическое тестирование по выявленному в настоящем исследовании предиктору в отношении развития антидепрессант-индуцированного изменения веса рекомендовано для персонализированного подбора антидепрессантов и прогнозирования безопасности терапии в реальной клинической практике на территории Российской Федерации.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, общая характеристика работы

Полученные автором данные достоверны, их основой является использование методологических стандартов научно обоснованной медицинской практики, адекватных дизайнов, соответствующих поставленным задачам на этапе планирования, а также достаточным для проведения статистического анализа количеством наблюдений.

Высокий методический уровень диссертационного исследования определяет достоверность и обоснованность полученных результатов. Этому способствует четко сформулированная цель и корректная постановка задач, определяющих ее достижение. Достоверность подкрепляется разработкой оптимальных критериев отбора пациентов, позволяющих минимизировать методические неточности, достаточным объемом анализируемого материала, полученные данные подвергались тщательному анализу и корректной статистической обработке.

Выводы диссертации и основные положения, выносимые на защиту, полностью соответствуют содержанию работы. Полученные результаты являются значимыми в практическом и теоретическом отношении.

В работе представлены данные основанные на значительном по объему материале: автор провел комплексное клиническое, психиатрическое, фармакогенетическое исследование 96 пациентов с расстройствами шизофренического спектра, принимавших галоперидол или палиперидон на I этапе исследования. Для дальнейшего изучения ассоциации ОНВ T102C (rs6313) гена *HTR2A* с изменением антропометрических и биохимических маркеров у пациентов, получавших антипсихотики первой и второй генерации в режиме монотерапии было проведено на II этапе генетическое тестирование 117 пациентов. Полученные данные подкреплены современной статистической обработкой, подтверждающей обоснованность научных положений, полученных выводов и практических рекомендаций, выносимых на защиту.

Оценка содержания диссертации

Диссертация выполнена в традиционном стиле, на 139 страницах машинописного текста, изложена хорошим научным языком. Выбор материалов и методов, статистическая обработка, выводы и основные положения логично вытекают из цели и задач проведенного исследования. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, глав описания материалов и методов, результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы и

илюстративного материала. Работа иллюстрирована 41 таблицей, 3 рисунками. Раздел «Приложения» содержит 4 таблицы. Литературный указатель содержит 187 источников, из которых 11 опубликовано в отечественных и 176 – в зарубежных изданиях.

Для решения актуальной проблемы, представленной во введении диссертации, автором четко сформулирована цель работы, достигнутая путем поэтапного решения комплекса взаимосвязанных задач с использованием современных клинических, инструментальных и статистических методов исследования.

В обзоре литературы представлены современные данные о клинических и фармакогенетических аспектах эффективности и безопасности антипсихотиков первой и второй генерации при терапии пациентов с расстройствами шизофренического спектра. Представленный автором обзор демонстрирует достаточное знание материалов зарубежной и отечественной литературы и умение анализировать и систематизировать полученный материал.

Вторая глава содержит описание методов исследования и подробную характеристику исследуемых групп пациентов. Используемые в диссертационной работе методы являются современными, информативными и полностью соответствуют поставленным целям и задачам. В работе использован комплекс современных клинико-психиатрических и фармакогенетических методов исследования пациентов с расстройствами шизофренического спектра. Для обработки полученных результатов исследования использован комплекс современных методов статистической обработки с использованием языка программирования R и пакетов библиотеки к нему (dplyr, ggplot2, psych, ROCR), программ для статистического анализа LePac, Arlequin 3.5, Genepop, соответственно современным рекомендациям по анализу медицинских данных.

В диссертационной работе Л.Ш. Ахметовой подробно и последовательно изложены результаты собственных исследований. Данная глава диссертации наглядно иллюстрирована таблицами, рисунками и дает полную информацию о сути работы.

В заключении автор обобщает результаты. Выводы и практические рекомендации настоящего исследования четко сформулированы, вытекают из содержания работы, полностью соответствуют поставленным цели и задачам.

Автореферат соответствует нормативным требованиям, предъявляемым к работам данного уровня и соответствует тексту диссертации.

По материалам исследования опубликовано 10 научных работ, в том числе 4 полнотекстовые статьи 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».

Рекомендации по использованию результатов исследования

Рекомендуется расширенное использование результатов диссертационного исследования в практической деятельности психиатрических стационаров, поликлиник при лечении расстройств шизофренического спектра, а также в работе кафедр соответствующего профиля учебных заведений последипломного образования.

Вопросы

В целом от диссертационной работы получено благоприятное впечатление. Принципиальных замечаний по диссертационной работе Л.Н. Ахметовой нет.

При общей положительной оценки диссертационного исследования, в плане дискуссии, хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1) Чем объясняет выбор в пользу галоперидола и палиперидона для сравнительного изучения генетических маркеров эффективности и безопасности психофармакопрепаратов?

2) Согласно выводу № 1 (с. 108 текста диссертации), в работе сравнивались генетические маркеры эффективности и безопасности галоперидола и палиперидона, а также биохимические и гематологические показатели крови у больных, находящихся в разные фазы психоза (галоперидол – купирующая фаза психоза, палиперидон – фаза поддерживающей терапии) при разной выраженности психотических симптомов и при разных вариантах течения заболевания. На чем тогда основывалось сравнение групп больных?

Заключение

Диссертационное исследование Л.Ш. Ахметовой «Клинические и фармакогенетические аспекты эффективности и безопасности антипсихотиков первой и второй генерации», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.06 – психиатрия, 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) является самостоятельно выполненной, завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная задача по повышению эффективности и безопасности терапии антипсихотиками пациентов, страдающих расстройствами шизофренического спектра с выделением фармакогенетического предиктора.

Полученные автором результаты достоверны, выводы и заключения обоснованы. Работа полностью соответствует современным требованиям ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. в действующей редакции №1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.06 – психиатрия, 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, а её автор, Ахметова Лилия Шамилевна, заслуживает присуждения искомой степени.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (протокол № 24 от «29» апреля 2021 г.).

Заведующий кафедрой психиатрии и наркологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д. м. н. по специальностям 14.01.06 – психиатрия,

14.01.27 – наркология, доцент

Гречаный Северин Вячеславович

Почтовый адрес: 194100, Российская Федерация,
г. Санкт-Петербург, ул. Литовская д. 2

Телефон: 8 (812) 295-05-46

Адрес электронной почты: spb@gpma.ru

