

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Потанина Сергея Сергеевича «Роль терапевтического лекарственного мониторинга антипсихотиков в индивидуализации терапии обострения приступообразно-прогредиентной шизофрении», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.06 — психиатрия (медицинские науки)

Актуальность избранной темы.

Актуальность изучения значения различных клинических факторов в повышении эффективности и улучшении переносимости (безопасности) терапии шизофрении не вызывает сомнений. Несмотря на большие достижения в развитии фармакологии нейролептиков, во многих случаях до сих пор не удается достичь достаточного лечебного эффекта и хорошей переносимости терапии. В этом смысле большое внимание уделяется проблеме адекватности проводимого лечения особенностям состояния больного. Традиционно считается, что только такое соотнесение позволяет в максимальной степени использовать потенциальную антипсихотическую активность нейролептиков и нивелировать их нежелательные эффекты. Следует признать, что в настоящее время возможность получения новых данных о значении клинических факторов, связанных с психопатологическими особенностями состояния больного и клиническими особенностями течения болезни, для эффективности и переносимости лечения практически исчерпана. В этой связи внимание исследователей все чаще обращается на значение иных клинических факторов, например, индивидуальных особенностей фармакокинетики антипсихотических средств у различных групп больных. В ряде зарубежных исследований были предприняты попытки изучения взаимосвязи между концентрацией антипсихотических средств в плазме крови больных (как итогового показателя процесса фармакокинетики) и выраженностю лечебных и побочных эффектов терапии. Получение доказательств такой взаимосвязи может привести к значительному «прорыву» в оптимизации терапевтических подходов. Однако результаты зарубежных

исследований пока противоречивы и в большинстве случаев получены в «жестких» условиях эксперимента, далеких от условий повседневной клинической практики. Отечественных исследований, посвященных изучению этой проблемы, до сих пор не существовало. Экстраполяция результатов зарубежных исследований на условия российской психиатрической практики не всегда приемлема из-за традиционных особенностей отечественного психофармакотерапевтического подхода к лечению шизофрении. В этой связи избранная автором тема диссертационного исследования, безусловно, является высоко актуальной и обоснованной. Разрешение поставленных автором вопросов приведет к получению возможности оптимизации раннего этапа терапии приступообразно-прогредиентной шизофрении в период ее обострения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, определяется рациональной схемой построения исследования, достаточным объемом и особенностями изученной выборки больных, грамотно выбранными методами оценки их состояния, адекватной статистической обработкой полученных данных и корректным анализом выявленных закономерностей.

Диссертационное исследование выполнено на высоком современном научно-методическом уровне. Его отличает грамотное и правильное с точки зрения научной логики построение в виде этапа ретроспективного исследования и нескольких последовательных этапов проспективного исследования, позволивших последовательно и успешно ответить на вопросы, поставленные при формулировании цели и задач. Отбор больных и медицинской документации для исследования проводился методом сплошной выборки, а критерии включения и исключения не отличались высокой жесткостью (например, при лечении одного больного допускалось комбинированное применение нескольких нейролептиков или нейролептика и психотропных средств других клинико-фармакологических групп). Этот факт определяет обоснованность заявленного в исследовании положения о правомерности экстраполяции полученных результатов и сформулированных

практических рекомендаций на условия повседневной клинической практики.

Изученная выборка больных (на ретроспективном и проспективных этапах) была достаточна по своему объему. На ретроспективном этапе было проанализировано 108 историй болезни больных различными формами шизофрении. Временной интервал длительностью 10 лет, на глубину которого был проведен анализ медицинской документации, и ее изучение в нескольких психиатрических стационарах являются достаточными условиями для определения стереотипа лечения больных шизофренией различными типичными и атипичными антипсихотическими средствами в повседневной клинической практике. На проспективных этапах диссертационной работы автором было обследовано 89 больных приступообразно-прогредиентной шизофренией в период ее обострения (в т.ч. 41 из них проводился терапевтический лекарственный мониторинг – ТЛМ), которые принимали купирующую терапию различными типичными и атипичными антипсихотическими средствами. Объем этой выборки был достаточен для констатации обоснованности выводов, связанных с выявлением клинико-психопатологических предикторов эффективности раннего терапевтического ответа, оценки степени вариабельности концентрации использованных антипсихотических средств в плазме крови, исследования влияния индивидуальных особенностей концентрации антипсихотических средств в плазме крови на эффективность раннего терапевтического ответа и определения клинической значимости отклонения концентрации антипсихотических средств от оптимального терапевтического диапазона в отношении побочных эффектов терапии.

Методика исследования в проспективном наблюдении, включающая всестороннюю последовательную оценку состояния больных с использованием клинико-психопатологического, психометрического и лабораторных методов, позволила комплексно оценить клиническую значимость влияния концентрации антипсихотических средств на качество раннего терапевтического ответа у пациентов с обострением приступообразно-прогредиентной шизофрении. Обращает внимание обоснованность применения

целого набора различных стандартизованных инструментов (Positive and Negative Syndrome Scale, 16-item Negative Symptom Assessment, Clinical Global Impression–Schizophrenia Scale, Udvald for Kliniske Undersogelser Scale) и соотнесения данных, полученных при их использовании, с результатами клинического наблюдения. Этот прием позволил максимально нивелировать известные методические погрешности, связанные с изолированным применением лишь одного стандартизированного оценочного инструмента или только традиционного клинико-психопатологического метода. Обоснованность целого ряда основных научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации, определяется использованием различных современных лабораторных методов исследования (особенно направленных на определение концентрации антипсихотических средств в плазме крови – метод ТЛМ).

Использованные при обработке полученных данных методы статистического анализа следует признать адекватными особенностям проведенного исследования. Применение различных методов параметрической и непараметрической статистики позволило провести оценку статистической значимости различий при сравнении количественных и качественных признаков. Определение в исследовании статистической значимости различий на уровне $p<0,05$ является вполне приемлемым критерием статистической обоснованности всех сформулированных выводов и научных положений.

Автором был проведен подробный анализ выявленных закономерностей, что отразилось в адекватном полученным результатам формулировании выводов, научных положений, практических рекомендаций и иных заключительных положений диссертации. Например, обращает внимание обоснованное и корректное формулирование: значимости исследования как «частичного решения проблемы индивидуализации антипсихотической терапии обострения шизофрении», рекомендации возможности проведения ТЛМ только в период установления равновесной концентрации антипсихотического средства в плазме крови, рекомендации «необходимости дифференцированного

подхода к интерпретации результатов ТЛМ в том смысле, что ориентировка исключительно на цифры без учёта всей клинической картины состояния пациента может привести к ошибкам в лечении» и т.д. Перечисленные соображения свидетельствуют о научной и клинической глубине диссертационной работы, научной и клинической зрелости исследователя.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Достоверность сформулированных в результате проведенного диссертационного исследования научных положений, выводов и практических рекомендаций определяется научно грамотной постановкой цели и задач, репрезентативностью выборки больных, комплексностью методов исследования (катамнестический, клинико-психопатологический, психометрический, лабораторный), адекватностью статистической обработки полученных данных, корректным анализом выявленных закономерностей. Основные положения диссертации, выносимые на защиту, аргументированно и убедительно доказаны. Выводы соответствуют задачам исследования.

Научная новизна диссертации заключается в том, что впервые было проведено изучение влияния концентрации антипсихотических средств на терапевтический ответ у больных приступообразно-прогредиентной шизофренией в период ее обострения в условиях российской психиатрической практики. Этап ретроспективного исследования позволил определить стереотипы назначения антипсихотиков в повседневной клинической практике и показал существование потребностей в новых методах индивидуализации стационарного лечения, особенно в его ранний период. Были получены данные о наиболее часто применяемых антипсихотических средствах и лекарственных схемах, что было учтено на дальнейших этапах исследования. На этапе клинического проспективного наблюдения был сделан обоснованный вывод, что эффективность купирующей терапии в ее первые недели определяется особенностями ведущего психопатологического синдрома и особенностями течения заболевания. Этап проспективного наблюдения в виде оценки лабораторных показателей впервые выявил, что у большей части пациентов

наблюдаются отклонения (повышение или понижение) концентрации антипсихотических средств от оптимального терапевтического диапазона (что особенно важно – даже при условии использования средних терапевтических доз нейролептиков). Эти отклонения были сопряжены с низкой эффективностью лечения в период раннего терапевтического ответа. Повышение концентрации антипсихотических средств выше оптимальных значений была сопряжена с более частым развитием некоторых неврологических и эндокринных побочных эффектов. На основании полученных результатов впервые были разработаны практические рекомендации по применению ТЛМ антипсихотических средств для повышения эффективности, улучшения переносимости и индивидуализации терапии обострения приступообразно-прогредиентной шизофрении в условиях отечественной психиатрической практики.

Таким образом, в диссертационной работе решена актуальная для психиатрии **задача** – показана целесообразность применения ТЛМ антипсихотических средств для повышения эффективности, улучшения переносимости и индивидуализации терапии обострения приступообразно-прогредиентной шизофрении в условиях стационара. Проведенное исследование вносит несомненный вклад в развитие психиатрии и может способствовать улучшению качества оказания стационарной психиатрической помощи больным шизофренией.

Личный вклад автора и репрезентативность эмпирического материала.

Автором был проведен глубокий анализ имеющихся в научной литературе представлений о значении ряда показателей фармакокинетики антипсихотических средств (особенно уровня их концентрации в плазме крови) для эффективности, переносимости и безопасности терапии шизофрении. На этом основании соискателем были предложены научные гипотезы, сформулирована цель и разработаны задачи предстоящего исследования. Автором лично был проведен сбор необходимой медицинской документации и сформирована выборка больных. Соискатель провел анализ данных,

представленных в историях болезни, на этапе ретроспективного исследования. Автор лично наблюдал динамику клинических изменений (в т.ч. показателей, полученных в результате лабораторных методов исследования) у обследованных больных на всех этапах проспективного исследования. Соискателем была проведена стандартизированная оценка этих изменений и статистическая обработка полученных данных. Автором лично был проведен анализ результатов собственного исследования (в т.ч. сравнение с результатами других исследований), на основании которого им были сформулированы выводы и научные положения, выносимые на защиту, предложены практические рекомендации. Эмпирический материал исследования представляется репрезентативным. Отбор больных для исследования проводился сплошным методом. Характеристики обследованных больных соответствуют критериям их включения в исследование и исключения из него. Использованы надежные стандартизованные методы оценки состояния больных. Примененные для обработки полученных данных статистические инструменты адекватны. Предложенные автором решения поставленной актуальной научной задачи по определению целесообразности применения ТЛМ антипсихотических средств для повышения эффективности, улучшения переносимости и индивидуализации терапии обострения приступообразно-прогредиентной шизофрении хорошо аргументированы. Проведено сравнение предложенных решений с другими известными (зарубежными) решениями.

Оценка содержания работы.

Диссертация построена по классическому принципу и имеет объем, достаточный для детального отражения содержания исследования. Она состоит из введения, семи основных глав, заключения, выводов, списка использованной литературы, списка сокращений и приложения. Работа представлена на 209 страницах машинописного текста. Она иллюстрирована и содержит 8 рисунков и 20 таблиц. Библиографический список вполне достаточен для анализа изучаемой проблемы и охватывает 264 источника (60 отечественных и 204 зарубежных). В диссертации имеются необходимые ссылки на авторов и источники заимствования.

Содержание диссертации представляется последовательным и логичным. Автор четко определяет объект и предмет исследования, формулирует гипотезы, цель и задачи. Результаты исследования полностью отражают решение его задач. Выводы, научные положения, выносимые на защиту, и практические рекомендации вытекают из содержания диссертации и в полной мере отражают достижение заявленной цели и решение поставленных в исследовании задач. Работу отличает завершенность, самостоятельность, научная и клиническая зрелость. Ее текст изложен литературно грамотно.

Публикации основных результатов диссертации.

Основные результаты диссертации представлены в семи научных публикациях автора, из них три опубликованы в журналах, рецензируемых ВАК Минобрнауки РФ, одна – в иностранном издании. В публикациях соискатель полно отразил полученные в диссертационной работе результаты. Оформление и содержание автореферата полностью соответствует структуре и содержанию диссертационной работы.

Замечания.

Существенных замечаний к диссертации нет. Наличие немногих орфографических ошибок и опечаток не носит принципиального характера. Иллюстративная часть работы несколько ослаблена отсутствием описания отдельных клинических наблюдений. Однако, учитывая особенности изученной проблемы, представление таких описаний не является обязательным, а их отсутствие не снижает высокого научного и клинического уровня диссертации.

Заключение.

Диссертация Потанина Сергея Сергеевича на тему «Роль терапевтического лекарственного мониторинга антипсихотиков в индивидуализации терапии обострения приступообразно-прогредиентной шизофрении» является самостоятельной и завершенной научной квалификационной работой. В ней решается актуальная задача по определению целесообразности применения терапевтического лекарственного мониторинга антипсихотических средств для индивидуализации терапии обострения приступообразно-прогредиентной шизофрении. Решение этой задачи имеет важное практическое значение для психиатрии.

По актуальности решенных проблем, объему выполненных исследований, глубине анализа и доказательности полученных данных, новизне научных положений, научной ценности выводов и значимости практических рекомендаций диссертация Потанина Сергея Сергеевича полностью соответствует требованиям п.9 и критериям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней» (утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.06 – психиатрия (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Заведующий третьим

общепсихиатрическим отделением

Клиники психиатрии им. С.С. Корсакова

Университетской клинической больницы №3

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный

медицинский университет им. И.М. Сеченова

Минздрава России,

Доктор медицинских наук



Данилов Д.С.

Адрес: 119435, г. Москва,

ул. Большая Пироговская, д.2, стр.4,

Телефон: 8-499-255-30-81

Email: clinica2001@inbox.ru

Подпись официального оппонента

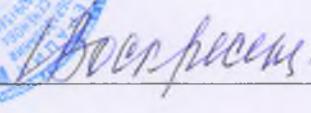
доктора медицинских наук Данилова Д.С. заверяю:

Ученый секретарь ГБОУ ВПО Первый

Московский государственный медицинский

университет им. И.М. Сеченова

Профессор, доктор медицинских наук



Воскресенская О.Н.

09 ноября 2015г.