

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет имени акад. И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения

Российской Федерации

академик РАН, д.м.н., профессор

Ю. С. Полушин

2021 года



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертационной работы Метлиной Марианны Вячеславовны на тему: «Субъективная оценка действия анксиолитиков афобазола и феназепам больными с тревожными расстройствами», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология и 14.01.06 - психиатрия.

Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа Метлиной Марианны Вячеславовны «Субъективная оценка действия анксиолитиков афобазола и феназепам больными с тревожными расстройствами» посвящена актуальной проблеме современной медицины – внедрение персонализированного подхода в фармакотерапию психических расстройств.

В настоящее время большинство клинических исследований в психофармакологии и психофармакотерапии посвящены изучению объективных результатов реализации клинико-фармакологического действия и эффективности психотропных препаратов в клинической практике. Однако

остается мало изученной и крайне актуальной тема анализа субъективного компонента и субъективной оценки больными эффектов психотропных лекарственных средств. Лекарственное средство после применения больным попадает в сложную целостную нейробиологическую систему организма человека, функционирование которой зависит от генетических, био- и нейрохимических, физиологических параметров, а также сформированных с течением жизни под влиянием окружающей среды его когнитивно-поведенческих характеристик. Таким образом, реализация терапевтического действия препаратов зависит не только от объективных, фармакокинетических и фармакодинамических, характеристик, но и от субъективных факторов, представленных индивидуальным сознательным и подсознательным восприятием больными основных и нежелательных эффектов препаратов.

По данным исследователей, имеющаяся высокая плацебо-чувствительность у больных с психической патологией, особенно при тревожных и аффективных расстройствах, и тесная связь негативной субъективной оценки больными назначенной фармакотерапии с высокой частотой нонкомплаенса при психических расстройствах также обуславливают важность изучения субъективного компонента действия препаратов.

По современным данным сохраняется недостаточная терапевтическая эффективность применяемых в лечебной практике психотропных средств при неглубоких невротических и неврозоподобных расстройствах, что обуславливает необходимость оптимизации подбора терапии с учетом индивидуальных эффектов препаратов и делает актуальным изучение субъективной оценки действия препаратов для прогноза индивидуальных особенностей клинико-фармакологического действия, переносимости и эффективности психотропных препаратов. Этому и посвящено диссертационное исследование Метлиной М.В.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе Метлиной М.В. впервые получены профили субъективной оценки больными действия тестовых доз и длительного применения афобазола и феназепам при генерализованном тревожном, тревожно-фобическом и тревожно-ипохондрическом расстройствах. Автором наглядно продемонстрированы множественные связи субъективных и объективных характеристик действия анксиолитиков, сделаны важные выводы, что субъективная оценка эффектов афобазола определяется вкладом личностно-типологических особенностей и связана с параметрами его стимулирующего и прокогнитивного действия, а субъективная оценка феназепам определяется преимущественным влиянием психопатологии и тяжести состояния у больных и связана с гипно-седативным, миорелаксантным, анксиолитическим и вегетотропным его эффектами. Расширены и углублены начатые ранее исследования о прогностической роли субъективной оценки для эффективности применяемых анксиолитиков. Автором определены показатели субъективной оценки тестовых доз, информативные для клинко-фармакологической характеристики каждого из изучаемых препаратов, и диапазоны их значений для прогноза эффективности последующей терапии анксиолитиками у больных с тревожными расстройствами. Получены формулы прогноза эффективности афобазола и феназепам по показателям субъективной оценки их тестовых доз. Новизна исследования отражена в выводах и рекомендациях, приведенных в диссертации.

Научно-практическая значимость результатов

Полученные для каждого анксиолитика профили субъективных оценок и палитра их соотношений с объективными характеристиками действия свидетельствуют, что субъективная оценка является одной из дополнительных характеристик клинко-фармакологического действия препаратов и имеет

прогностическое значение для оценки эффективности последующей терапии, что способствует внедрению персонифицированного подхода и повышению эффективности лечения больных с тревожными расстройствами.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений

Высокая степень достоверности результатов не вызывает сомнений и подтверждается достаточным объемом изученной выборки, применением стандартизованных методов клинико-фармакологического исследования, использованием референтных препаратов и методов статистической обработки результатов при принятом уровне значимости. Выводы диссертационного исследования обоснованы, четко сформулированы и соответствуют задачам исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Для повышения эффективности терапии тревожных расстройств в клинической практике следует учитывать данные субъективной оценки действия тестовых доз анксиолитиков. Полученные результаты прогностической роли показателей субъективной оценки действия тестовых доз препаратов позволяют повысить эффективность терапии на ранних этапах и при необходимости своевременно сменить препарат на альтернативный. Разработанный автором способ прогноза терапевтической эффективности анксиолитика афобазола у больных с тревожными расстройствами по показателям субъективной оценки действия его тестовых доз следует применять в клинической практике для индивидуального подбора терапии тревожных расстройств.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа написана по традиционному плану, изложена на 185 страницах, содержит 12 рисунков и 38 таблиц. Диссертация состоит из

введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 3 глав с результатами и их обсуждением, заключения, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 431 источник, в том числе 357 зарубежных публикаций. Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне.

Во введении приведена основная концептуальная идея диссертационной работы, показана актуальность исследования, четко сформулирована цель, задачи исследования, его научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

Обзор литературных источников в достаточной степени охватывает все современные представления отечественных и зарубежных авторов о субъективном компоненте действия психотропных препаратов. Изложены экспериментальные и клинические данные изучения субъективной оценки действия различных психотропных препаратов, описана взаимосвязь ее показателей с объективными фармакологическими характеристиками действия, психопатологическим и психологическим состоянием больных и эффективностью терапии при психических заболеваниях.

В главе, посвященной описанию материала и методов исследования, автором приводится подробная характеристика психического и личностно-типологического состояния больных с тревожными расстройствами разной структуры. Описаны изучаемые анксиолитики. Подробно описаны применяемые методики субъективной оценки, объективной характеристики состояния больных и клинико-фармакологического действия препаратов. Дано полное описание схемы исследования и алгоритм последовательности используемых методик.

Собственные результаты исследования представлены диссертантом в стройной последовательной системе в 3, 4, и 5 главах. В 3 главе представлены данные особенностей реализации клинико-фармакологического действия и терапевтической эффективности афобазола и феназепам у больных тревожными расстройствами разной структуры. В 4 главе приведена

характеристика субъективной оценки действия тестовых доз и длительного применения разных анксиолитиков у больных тревожными расстройствами в зависимости от структуры психопатологического состояния. Проведен сравнительный анализ показателей субъективной оценки действия афобазола и феназепама и показана принципиально различающаяся палитра субъективных эффектов для каждого анксиолитика при тревожных расстройствах. В 5 главе представлен анализ взаимосвязи показателей субъективной оценки действия тестовых доз разных анксиолитиков и объективных психопатологических и психологических показателей больных, а также особенностей клинико-фармакологических эффектов афобазола и феназепама. Проведен сравнительный анализ профилей соотношений субъективной оценки тестовых доз и объективных показателей больных в зависимости от структуры тревожных расстройств при применении разных анксиолитиков. Показано, что субъективная оценка действия афобазола определяется преимущественно личностно-типологическими особенностями больных и преобладающим стимулирующим компонентом действия, а феназепама - клиническими проявлениями, тяжестью состояния и преобладающими гипно-седативным, анксиолитическим и вегетотропным действием. Определены для каждого препарата информативные показатели и диапазоны значений субъективной оценки тестовых доз анксиолитиков для прогноза терапевтической эффективности. Приведены формулы прогноза эффективности терапии афобазолом и феназепамом по результатам бинарного логистического регрессионного анализа, подтверждающие высокую прогностическую возможность показателей субъективной оценки тестовых доз анксиолитиков. Глава хорошо иллюстрирована, материал изложен понятным языком.

Текст диссертационной работы Метлиной М.В. завершается заключением, в котором обобщены полученные результаты.

Выводы и положения, выносимые на защиту, логично вытекают из содержания диссертации, соответствуют поставленным задачам,

подтверждаются полученными результатами. Работа представляет собой завершённое диссертационное исследование, имеющее научно-практическое значение.

Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Публикации и апробация результатов исследования

По материалам диссертации опубликованы 20 публикаций – из них – 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 4 статьи в журналах из базы РИНЦ и 12 тезисов в материалах российских и международных научных конференций, получен 1 патент на изобретение.

Замечаний по существу представленной диссертации нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Метлиной Марианны Вячеславовны на тему: «Субъективная оценка действия анксиолитиков афобазола и феназепамом больными с тревожными расстройствами» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи - обоснования персонализированного подхода к фармакотерапии тревожных расстройств, который учитывает субъективную оценку тестовых доз действия анксиолитиков, что имеет существенное значение для развития клинической фармакологии и психиатрии.

По актуальности темы, научной новизне, методологии, практической значимости, полноте опубликованных результатов, оформлению диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», от 24.09.2013 г., № 842 (с изменениями от 26.05.2020 г., № 751) утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Метлина Марианна Вячеславовна заслуживает


присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.03.06- фармакология, клиническая фармакология и 14.01.06 - психиатрия.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании проблемной комиссии №4 «Фармакология, психиатрия и зависимости» ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России, протокол №1 от 24 июня 2021 года.

Заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России д.м.н., профессор

 Звартау Эдвин Эдуардович

Заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России д.м.н., профессор

 Незнанов Николай Григорьевич

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, тел. 8(812) 338-78-95, e-mail: info@lspbmgmu.ru; https://www.lspbmgmu.ru/ru/



Подпись руки заверяю: *Звартау Э.Э.*
 Специалист по кадрам
 Е.В.Руденко
 2021 г.