

ОТЗЫВ

официального оппонента

**доктора медицинских наук Авдеевой Татьяны Ивановны
на диссертацию Метлиной Марианны Вячеславовны на тему:
«Субъективная оценка действия анксиолитиков афобазола и феназепам
больными с тревожными расстройствами», представленную на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук в
диссертационный совет Д001.024.01 при ФГБНУ НИИ фармакологии
имени В.В. Закусова по специальностям: 14.03.06 - фармакология,
клиническая фармакология и 14.01.06 - психиатрия.**

Актуальность темы диссертационного исследования

Актуальность проблемы тревожных расстройств определяется их клинической гетерогенностью, тенденцией к затяжному течению и формированию коморбидных соотношений с депрессивной и соматоформной симптоматикой. По данным различных авторов, распространенность тревожных расстройств составляет от 7 до 15% в общей популяции. Наибольший удельный вес приходится на ситуационно обусловленные транзиторные тревожные личностные реакции, нозогенные тревожные расстройства (связанные с психотравмирующим воздействием тяжелых соматических заболеваний) и генерализованную тревогу.

Психофармакотерапия тревожных расстройств представляет собой достаточно сложную задачу. Как показывают клинические исследования, даже при коррекции тревожных состояний легкой и умеренной тяжести, эффективность психофармакотерапии часто недостаточна и не превышает уровня ответа в 60-65%. Ситуация создает предпосылки к поиску и изучению новых факторов для возможности прогнозирования (с использованием ранних предикторов) терапевтической эффективности противотревожных препаратов в клинической практике.

При лечении психической патологии действие лекарственных препаратов складывается из фармакологических свойств препарата и

особенностей восприимчивости к терапии самого больного. В последнем комплексе факторов большое значение имеет субъективная оценка действия фармакотерапии, представленная индивидуальным сознательным и подсознательным восприятием основных и нежелательных эффектов препаратов. Важность изучения субъективного компонента действия лекарств при проведении терапии психических расстройств определяется значительной частотой плохой комплаентности в результате негативной субъективной оценки действия принимаемых препаратов (20-30% больных), и особой плацебо-чувствительностью пациентов с тревожными расстройствами (по данным различных авторов, значимый плацебо-эффект выявляется в 50-80% случаев психофармакотерапии тревоги).

Рекомендации по лечению тревожных расстройств включают препараты разных групп, в том числе и анксиолитики. Изучение субъективной оценки действия анксиолитических препаратов при терапии невротических и неврозоподобных тревожных состояний является актуальной задачей, решение которой позволит оптимизировать подбор лекарственных средств с учетом их клинико-фармакологического действия, индивидуальных особенностей переносимости и эффективности, и повысить результативность лечения тревожных расстройств в клинической практике.

Таким образом, диссертационная работа Метлиной М.В. посвящена актуальной научной проблеме – реализации персонализированного подхода в терапии тревожных расстройств с применением показателей субъективной оценки действия тестовых доз анксиолитиков, имеющей большое значение в современной клинической фармакологии и психиатрии.

Научная новизна

В диссертации описано впервые проведенное сравнительное исследование субъективной оценки применения афобазола и феназепам у больных с различными тревожными расстройствами. Показаны отличия субъективной оценки действия больными анксиолитиков по переносимости,

желанию продолжить прием препарата и оценке активирующего и успокаивающего действия. Автором впервые проанализированы связи субъективных оценок больных и объективных характеристик действия разных анксиолитиков: продемонстрирован вклад стимулирующего компонента действия афобазола, анксиолитического и гипно-седативного эффектов феназепама в их субъективное действие. Показаны зависимости субъективной оценки разных анксиолитиков от особенностей личности больных и психического состояния. Обнаружены различия вкладов этих факторов в субъективную оценку действия разных анксиолитиков: для афобазола значимы личностные характеристики больных, для феназепама – психопатологическая структура и тяжесть тревожного расстройства. Автором доказательно продемонстрированы различия в информативности показателей субъективной оценки и определено их значение в прогнозе эффективности анксиолитической терапии. В диссертационном исследовании разработаны алгоритмы прогноза эффективности терапии анксиолитиками по показателям субъективных оценок действия тестовых начальных доз препаратов, что является новым научным шагом в совершенствовании индивидуального подхода в фармакотерапии тревожных расстройств.

Научно-практическая значимость

Высокая научно-практическая значимость проведенного диссертационного исследования не вызывает сомнений. Полученные данные о взаимосвязи субъективной оценки эффекта анксиолитических препаратов с объективными характеристиками их фармакологического действия указывают, что субъективные показатели отражают индивидуальные особенности действия препаратов и могут быть использованы в качестве дополнительной клинико-фармакологической характеристики анксиолитика. Включение анализа субъективной оценки действия анксиолитических препаратов в процесс подбора психофармакотерапии тревожных состояний позволит учитывать индивидуальные особенности эффекта лекарственных

средств, что повысит результативность применения анксиолитиков при лечении тревожных расстройств в клинической практике. В целом, результаты диссертационной работы позволяют расширить возможности персонализированного подхода в терапии тревожных расстройств.

На разработанный способ прогноза эффективности афобазола по показателям субъективной оценки больных с тревожными расстройствами получен патент (РФ №2736391 от 16.11.2020 г.).

Степень обоснованности и достоверности основных положений и выводов диссертации

Диссертационное исследование спланировано и проведено на высоком научно-методическом уровне. Достоверность полученных результатов, сформулированных научных положений, выводов и рекомендаций обеспечивается соблюдением в диссертации всех условий доказательности научной работы. Клинический материал представлен репрезентативной выборкой из 117 пациентов с тревожными расстройствами. Критерии отбора и методы обследования больных (клинико-психопатологический, психометрический, экспериментально-психологический), соответствовали поставленным задачам и были одобрены локальным Этическим комитетом. Все задействованные в работе стандартизированные шкалы валидизированы для русскоязычной популяции. Изучаемые в диссертации анксиолитики имеют широкое применение в практике лечения тревожных расстройств. При статистическом анализе данных автором применялись методы, адекватные непосредственной задаче и типу входящих данных. Все результаты статистического анализа интерпретированы клинически и теоретически. Научные положения, выводы и практические рекомендации логически вытекают из содержания диссертации, и представляют наиболее значимые обобщенные результаты исследования. Выводы диссертационной работы полностью соответствуют поставленным задачам.

Общая характеристика работы

Диссертация имеет традиционную структуру, изложена на 185 страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, трех глав, отражающих результаты исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы, содержащего 431 источник (74 российских и 357 иностранных). Работа иллюстрирована 38 таблицами и 12 рисунками. Текст диссертации написан хорошим литературным языком, с грамотным применением научной терминологии. Содержание всех разделов соответствует заглавиям и отражает этапы проведения исследования.

В разделе «Введение» в сжатом, четко структурированном виде, сформулирована основная концепция диссертационной работы, определены актуальность, задачи исследования, его научная новизна и значимость. В главе «Обзор литературы» изложены точки зрения авторов на значение субъективных факторов в качестве компонентов действия различных психотропных препаратов и возможность применения формализованных субъективных оценок действия препаратов для прогнозирования эффективности терапии.

В главе «Материал и методы» подробно описаны клинико-психопатологические и психологические характеристики больных с тревожными расстройствами, включенных в исследование. Для изучаемых анксиолитиков приведен их фармакологический профиль и методики применения. Представлены использованные стандартизованные шкалы, включая инструменты скрининга, оценки психопатологических симптомов и психологических особенностей пациентов, методики оценки субъективных и объективных компонентов действия изучаемых препаратов. Приведен подробный поэтапный план проведения исследования.

Результаты диссертационного исследования изложены в логичной последовательности. В 3-й главе описаны особенности действия анксиолитиков афобазола и феназепам у больных с различной

симптоматикой тревожных расстройств. В 4-й главе представлены результаты изучения субъективных оценок действий афобазола и феназепам при однократном и длительном применении в зависимости от клинко-психопатологической структуры тревожного расстройства. В 5-й главе проанализированы взаимосвязи между субъективными оценками действия анксиолитиков при тестовом приеме, объективными свойствами эффекта препаратов и клинко-психологическими данными. Рассчитаны алгоритмы прогноза терапевтической эффективности анксиолитиков по показателям субъективной оценки: для афобазола информативен субъективный активирующий и седативный эффект, для феназепам – переносимость и желание продолжить прием препарата.

В разделе Заключение основные результаты диссертационной работы обобщаются и сравниваются с данными литературы. Выводы и практические рекомендации четко сформулированы и строго аргументированы, логичны следуют из результатов и соответствуют поставленным задачам.

В целом диссертационная работа может рассматриваться как полноценно оформленный, законченный научный труд, имеющий несомненное научно-практическое значение.

Автореферат оформлен в соответствии современным требованиям и отражает основные положения диссертации. Основные результаты работы опубликованы в 20 печатных работах, в том числе 4 статьи в изданиях, одобренных ВАК Минобрнауки РФ, и оформлены в патенте на изобретение.

Замечания и вопросы по диссертации

Принципиальных замечаний по диссертации нет. В качестве недочетов можно отметить незначительные погрешности стиля и оформления. Так, текст содержит некоторое количество громоздких, многоуровневых таблиц, сложных для восприятия при однократном их прочтении.

Также можно отметить, что сравнительный анализ в работе проводится в основном между группами, образованными по клиническим признакам

(например, по типу тревожного расстройства), тогда как первая специальность диссертации - клиническая фармакология – позволяет ожидать большего числа сравнений между группами с разной терапией.

Сделанные замечания не снижают значимости и качества проведенного исследования и не влияют на общую положительную оценку диссертации.

При ознакомлении с работой возникли вопросы, представляющие более предмет для дискуссии и пожелания к планированию дальнейших исследований.

1. Проводился ли анализ взаимосвязей субъективной оценки действия анксиолитиков с другими признаками: клинико-психологическими (например, когнитивным функционированием), социально-демографическими (уровнем образования, семейным статусом)? Могли ли эти данные повлиять на модель прогноза терапевтического эффекта анксиолитиков?

2. На основании результатов проведенного исследования и данных литературы, следует ли считать, что афобазол обладает свойствами антидепрессанта (анти-гипотимический эффект, достигающий максимума после двух недель терапии)?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Метлиной Марианны Вячеславовны «Субъективная оценка действия анксиолитиков афобазола и феназепамы больными с тревожными расстройствами» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи – совершенствование персонализированного подхода к фармакотерапии тревожных расстройств, с прогнозом эффекта по субъективной оценке действия анксиолитиков при тестовом приеме, что имеет существенное значение для клинической фармакологии и психиатрии. По актуальности, новизне, объему и качеству исследований и научно-практической значимости, диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении

ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (с изменениями от 21.04.2016 г. №335, 02.08.2016 г. №748, 28.08.2017 г. №1024, 26.05.2020г. №751), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Метлина Марианна Вячеславовна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология, 14.01.06 - психиатрия.

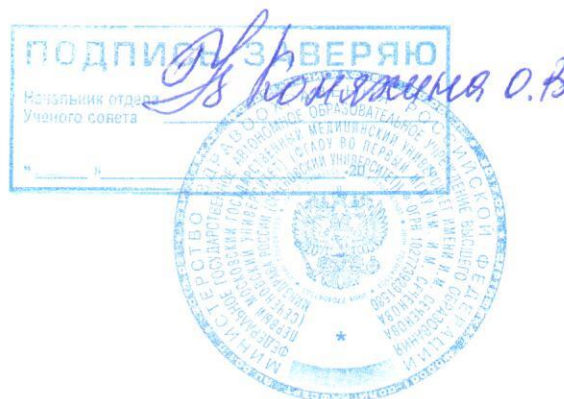
Профессор кафедры психиатрии и наркологии
Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
д.м.н. (14.01.06 – психиатрия)

Авдеева Т.И.

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2

Телефон: +7(495)609-14-00

e-mail: avdeeva_t_i@staff.sechenov.ru



«30» июня 2021г