

## ОТЗЫВ

**официального оппонента - доктора медицинских наук, профессора, профессора РАН, члена-корреспондента РАН Сычёва Дмитрия Алексеевича на диссертационную работу Блохиной Елены Андреевны на тему «Стабилизация ремиссии у больных с синдромом зависимости от опиоидов с помощью налтрексона в различных лекарственных формах», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.27 – Наркология; 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.**

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Проблема злоупотребления веществами из группы агонистов опиоидных рецепторов на сегодняшний день в мире стоит очень остро. За 2017 год опиоиды стали причиной смерти в более чем 76% случаев всех летальных исходов, связанных с употреблением наркотических средств в мире. В России заболеваемость населения психическими расстройствами и расстройствами поведения, связанными с употреблением психоактивных веществ по-прежнему остается высокой. Фармакотерапия синдрома отмены опиоидов достаточно хорошо разработана и успешно применяется в условиях стационара. Основной задачей терапии зависимости от опиоидов является достижение максимально длительной и устойчивой ремиссии. При этом наибольшую сложность с терапевтической точки зрения представляет постабстинентный период, который характеризуется постепенным улучшением соматического состояния, но отличается выраженностью патологического влечения к опиоидам. Влечение к употреблению наркотика зачастую становится причиной рецидива синдрома зависимости. Таким образом, актуальной остается необходимость внедрения в наркологическую практику современных научно обоснованных подходов к стабилизации ремиссии при опиоидной зависимости.

Среди фармакологических средств, используемых для профилактики рецидива зависимости от опиоидов, в России наиболее широко применяется препарат из группы антагонистов опиоидных рецепторов – налтрексон. Несмотря на то, что с фармакологической точки зрения это идеальное лекарственное средство, обладающее выраженным терапевтическим эффектом, приверженность лечению налтрексоном в энтеральной лекарственной форме остается достаточно низкой. Во многом это связано с тем, что действие данного препарата заключается в блокаде опиоидных рецепторов и препятствии развитию эйфории после употребления опиоидов, при этом влияние налтрексона на симптомы постабстинентного синдрома минимально. Еще одной причиной не достаточной приверженности больных лечению может быть необходимость ежедневного приема налтрексона. При пропуске приема данного лекарственного средства блокада опиоидных рецепторов ослабевает и увеличивается риск рецидива зависимости.

За последние годы к решению проблемы комплаенса при лечении синдрома зависимости от опиоидов применялось несколько подходов. На фармацевтическом

рынке появились депо-формы налтрексона, в частности, инъекционная форма, обеспечивающая блокаду опиоидных рецепторов на 1 месяц, имплантируемая продолжительность действия которой, составляет до 3 месяцев. Тем не менее, вопрос выбора оптимальной фармакотерапии для стабилизации ремиссии и профилактики рецидива опиоидной зависимости до конца еще не решен. Поэтому актуальность диссертационного исследования Елены Андреевны Блохиной, посвященного систематизированному сравнительному изучению различных терапевтических подходов к терапии синдрома зависимости от опиоидов, основанных на длительности блокады опиоидных рецепторов, не вызывает сомнений.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В диссертационной работе систематизированы результаты трех рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых клинических исследований с использованием фармакогенетического подхода. Методология исследования базируется на принципах доказательной медицины и основных положениях отечественной и зарубежной психиатрии и наркологии. В рамках диссертационного исследования использована достаточная выборка больных (обследованы 857 больных), материал диссертации соответствует цели и задачам работы. Все научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, четко аргументированы и обоснованы. Основные положения диссертационной работы базируются на детальном анализе материала собственного исследования, достаточно полно и разнообразно представлены полученные результаты, которые подвергнуты статистическому анализу, что делает их достоверными и обоснованными. Выводы диссертации закономерно вытекают из основных научных положений, защищаемых автором, имеют важное научное и практическое значение, основаны на полученных результатах проведенного исследования и соответствуют поставленной цели и задачам. Высокий научный и методический уровень результатов исследования, выполненного автором, не вызывают сомнений. В целом, полученные автором результаты являются новыми научными знаниями медицинской науки, носящими междисциплинарный характер.

Результаты диссертационных исследований отражены в 44 печатных работах, 42 из которых представлены в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Опубликованные работы и автореферат в полной мере отражают основные положения диссертации.

#### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Научная новизна исследования определяется систематизацией полученных новых данных о переносимости, безопасности и эффективности антагониста мю-опиоидных рецепторов налтрексона в пероральной, имплантируемой и инъекционной лекарственных формах при опиоидной зависимости, а также разработкой новых терапевтических подходов к улучшению приверженности пациентов данному лекарственному средству и исходов лечения.

Автором впервые продемонстрировано, что адьювантная терапия агонистом альфа<sub>2</sub>-адренорецепторов гуанфацином оказывает умеренное стресс-протективное действие, однако, комбинация гуанфацина с налтрексоном не приводит к существенному улучшению исходов лечения опиоидной зависимости. Тем не менее, результаты этого исследования впервые показали хорошую переносимость и безопасность выбранной комбинации при стабилизации ремиссии синдрома зависимости от опиоидов.

Впервые установлено, что налтрексон в имплантируемой лекарственной форме превосходит по эффективности налтрексон в пероральной форме и плацебо для стабилизации ремиссии и профилактики рецидива опиоидной зависимости. Налтрексон в имплантируемой депо-форме характеризуется хорошей переносимостью и безопасностью, хотя, имеет ряд ограничений, в частности, локальные хирургические нежелательные явления при применении налтрексона-имплантата развивались чаще, чем при использовании для имплантации плацебо.

Показана высокая эффективность, хорошая переносимость и безопасность налтрексона в инъекционной лекарственной форме при длительном курсовом лечении. Исследование было проведено в два этапа. На первом этапе больные получали лечение в рамках рандомизированного двойного слепого исследования, второй этап представлял собой открытое исследование, общая продолжительность фармакотерапии составила до 18 месяцев. Следует отметить, что инъекционный налтрексон имеет преимущество перед имплантируемым по пути введения препарата.

Е.А. Блохиной впервые проведен анализ генетических особенностей пациентов с синдромом зависимости от опиоидов, прошедших шестимесячный курс лечения налтрексоном. На его основе впервые получены данные, которые позволяют категоризировать больных по отношению к ответу на терапию налтрексоном.

#### **Оценка содержания диссертации, ее завершенности, подтверждение публикаций автора**

Оформление диссертации соответствует требованиям, предъявляемым к докторской диссертации, она построена по традиционному типу и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных источников, перспектив дальнейшей разработки темы и приложений. Библиографический указатель включает 469 источников, из них 52 – на русском языке и 419 – зарубежные публикации. Текст диссертации хорошо структурирован, изложен последовательно и логично на 320 страницах печатного текста. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 30 рисунками.

Обзор литературы соответствует теме диссертации и позволяет сделать вывод, что автор хорошо ориентируется в изучаемой проблеме, демонстрирует умение анализировать материал и делать логические выводы, что позволяет акцентировать внимание на научно-практических вопросах и проблемах, требующих дальнейшего изучения.

Основное содержание диссертационной работы включает подробное изложение теоретико-методологических основ диссертационной работы и характеристик обследованной выборки, которые вместе обеспечивают максимальное раскрытие цели и задач исследования. Результаты работы изложены подробно и последовательно, что способствует логически обоснованному формулированию выводов, подробному и глубокому обоснованию основных положений, выносимых на защиту. Выводы логически вытекают из результатов проведенного исследования. Все клинические рекомендации четко обоснованы и доступны к применению в реальной клинической практике.

Диссертационная работа Е.А. Блохиной является завершенной научно-квалификационной работой, оформлена в соответствии с ГОСТом.

Автореферат в полной мере отражает структуру и основное содержание диссертации.

### **Замечания по диссертационной работе и вопросы**

В целом диссертационная работа Е.А. Блохиной может быть оценена положительно. Принципиальных замечаний к диссертации нет.

Тем не менее, наряду с отмеченными достоинствами, к автору имеются вопросы, которые носят дискуссионный характер и не влияют на положительную оценку диссертационной работы в целом:

1. Каково обоснование выбора генов-кандидатов (за исключением опиоидных рецепторов) для оценки ассоциации с профилем эффективности налтрексона?
2. Зависели ли выявленные ассоциации генетических полиморфизмов с профилем эффективности налтрексона от лекарственных форм препарата и, чем это можно объяснить?
3. Оценивались ли ассоциации изучаемых полиморфизмов с профилем безопасности налтрексона?

### **Заключение**

Диссертационная работа Блохиной Елены Андреевны на тему «Стабилизация ремиссии у больных с синдромом зависимости от опиоидов с помощью налтрексона в различных лекарственных формах», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.27 – Наркология; 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение одной из актуальных проблем современной наркологии – повышение эффективности противорецидивной фармакотерапии синдрома зависимости от опиоидов, имеющей важное значение для наркологии.

Актуальность диссертационного исследования, его научная новизна, теоретическая и практическая значимость позволяют заключить, что диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842, с изменениями, утвержденными постановлением Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 28.08.2017 г. № 1024, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.27 – Наркология; 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

**Официальный оппонент:**

Сычев Дмитрий Алексеевич  
Доктор медицинских наук (14.03.06),  
профессор, профессор РАН, член-корреспондент РАН.  
Заведующий кафедрой  
клинической фармакологии и терапии  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России



Согласен на обработку моих персональных данных

---

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
дополнительного профессионального образования «Российская медицинская  
академия непрерывного профессионального образования» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1  
тел. + 7 (499) 252-21-04, +7 (499) 252-00-65, e-mail: rmapo@rmapo.ru  
«16» сентября 2020 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора, профессора РАН,  
члена-корреспондента РАН Сычева Дмитрия Алексеевича заверяю.

Ученый секретарь  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России

«16.» сентября 2020 г.



Савченко Л.М.