

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, Андреева Бориса Владимировича на диссертационную работу Палаткина Владимира Яковлевича на тему: «Эффективность противорецидивной фармакотерапии синдрома зависимости от опиоидов комбинацией гуанфацина и налтрексона: клинический и фармакогенетический аспекты», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.27 – наркология; 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

**Актуальность темы диссертационного исследования.** Основной и наиболее сложной проблемой фармакотерапии зависимости от опиатов и опиоидов является достижение длительной стабильной ремиссии и профилактика рецидивов. Основным препаратом, применяемым в Российской Федерации для этих целей, является конкурентный антагонист опиатных рецепторов налтрексон. Вместе с тем, налтрексон не влияет на постабстинентные расстройства, такие как депрессия, тревога, ангедония и повышенная стрессорная реактивность, которые актуализируют патологического влечения к опиоидам и повышают риск рецидива заболевания. Поэтому изучение возможностей комбинированной фармакотерапии, направленной на снижение влияния этих факторов, путем дополнительного назначения препаратов иного нейрохимического профиля может быть весьма перспективным. В первую очередь это относится к агонистам пресинаптических альфа-2-адренорецепторов, таким как клонидин, лофексидин, гуанфацин, широко применяемых в качестве монотерапии для купирования синдрома отмены опиоидов.

Недостаточная и избирательная эффективность стабилизации ремиссии при синдроме зависимости от опиоидов может быть обусловлена генетическими различиями между пациентами, что должно быть предметом

фармакогенетического анализа, заключающегося в поиске индивидуальных генетических особенностей, приводящих к существенным различиям в терапевтической эффективности фармакологических препаратов и их комбинации. Поэтому генотипирование может быть полезно для определения пациентов, которые будут потенциально лучше отвечать на фармакотерапию опиоидной зависимости налтрексоном. В этой связи считаю, что тема диссертационного исследования Владимира Яковлевича Палаткина «Эффективность противорецидивной фармакотерапии синдрома зависимости от опиоидов комбинацией гуанфацина и налтрексона: клинический и фармакогенетический аспекты» является несомненно актуальной.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Первое и второе положения, выносимые на защиту, свидетельствующее о превосходстве комбинации налтрексона и гуанфацина над плацебо при высоком уровне ее безопасности, а также способности гуанфацина оказывать стресс-протективное и антикрейвинговое действие основываются на результатах двойного слепого рандомизированного плацебо контролируемого клинического исследования с двойной маскировкой в параллельных группах с классическим для подобного рода работ дизайном. Третье положение, выносимое на защиту, о наличии фармакогенетических ассоциаций определенных полиморфизмов генов дофаминовой и опиоидной систем с эффективностью фармакотерапии гуанфацином и налтрексоном сформулировано на основании результатов прецизионного фармакогенетического исследования. Все научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, четко аргументированы. Обоснованность основных



результатов, выводов и рекомендаций весьма убедительна и не вызывает сомнений. Выводы логически вытекают из результатов проведенного исследования. Практические рекомендации научно обоснованы.

**Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Автором впервые продемонстрирована хорошая переносимость комбинации гуанфацина и налтрексона в пероральной лекарственной форме при их применении в качестве средств стабилизации ремиссии при синдроме зависимости от опиоидов. Также впервые продемонстрировано, что гуанфацин снижает восприимчивость к стрессу через на определенных этапах терапии.

Автором впервые выявлена ассоциация между определенными полиморфизмами генов дофаминовой и опиоидной систем и удержанием больных в программе лечения. Впервые выявлены совместные ассоциации полиморфизмов генов дофаминовой и опиоидной систем мозга с эффективностью стабилизации ремиссии при терапии гуанфацином и налтрексоном, а также фармакогенетические эффекты, как зависящие, так и не зависящие от вида терапии.

Полученные в диссертационном исследовании результаты можно оценить как достоверные. Основанием для данной оценки является корректный дизайн исследования, современный методический уровень, достаточный объем клинического материала, применение современных методов статистического анализа.

**Научно-практическая ценность работы.** Автором выявлено умеренное антистрессорное и антикрейвинговое действие гуанфацина в период ранней ремиссии при синдроме зависимости от опиоидов. Это позволяет рекомендовать данную комбинацию препаратов к использованию в наркологической практике для снижения восприимчивости к стрессорным

факторам у пациентов с синдромом зависимости от опиоидов в период ранней ремиссии. Обоснована целесообразность предварительного генетического анализа пациентов с целью выявления категорий пациентов, высокорезистентных по отношению к комбинированной терапии гуанфацином и налтрексоном, что может повысить эффективность стабилизации ремиссии зависимости от опиоидов в стационарных и амбулаторных наркологических учреждениях, специализирующихся на лечении и реабилитации данной категории больных.

**Личный вклад автора.** Личный вклад автора заключается в самостоятельной разработке программы, плана и методики исследования. По теме исследования автором проведен сбор и критический анализ имеющихся публикаций, проведена клиническая часть работы, выполнена статистическая обработка и анализ полученного информационного массива, обобщены результаты, сформулированы выводы, даны практические рекомендации.

**Оценка содержания диссертации, ее завершенности, подтверждение публикаций автора.** Материалы диссертации изложены на 171 странице машинописного текста. Работа построена по традиционному принципу и состоит из введения, 3-х глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных источников перспектив дальнейшей разработки темы и приложений. Библиографический указатель включает 210 источников, в том числе 38 работ отечественных и 172 работы иностранных авторов. Работа иллюстрирована 9 таблицами и 6 рисунками. Во введении обоснованы актуальность и необходимость проведения исследования. Обзор литературы в достаточной мере освещает состояние исследуемой проблемы. Материалы и методы исследования отражены в соответствующей главе. Результаты собственных исследований и их обсуждение подробно изложены в с 3-й главе. Итог выполненной работы подводят заключение, выводы и



научно-практические рекомендации. Диссертация написана легким для восприятия языком, основные положения сформулированы четко, структура работы хорошо продумана. Выводы конкретны и вытекают из сути работы. Диссертация характеризуется хорошей культурой обсуждения. Результаты диссертационного исследования полностью отражены в 18 печатных работах, 10 из которых представлены в печатных изданиях, рекомендованных ВАК. рекомендованных ВАК.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по рецензируемой работе нет. В качестве дискуссии считаю необходимым задать соискателю следующие вопросы:

1. Чем обусловлен выбор дозы гуанфацина (1 мг/сутки) для комбинированного применения и, соответственно, с учетом результатов полученных Вами (отсутствие различий по сравнению с монотерапией налтрексоном), насколько целесообразно его включение в схему лечения для стабилизации ремиссии при опиоидной зависимости?
2. Из четырех экспериментальных групп в трех пациенты получали плацебо. Однако во 2 и 3 группах плацебо заменяло адьювантный препарат и пациенты получали медикаментозное лечение, тогда как в 4 группе использовалось исключительно плацебо. Насколько этично применение плацебо у такой трудно поддающейся лечению категории пациентов как больные с синдромом зависимости от опиоидов?
3. Независимо от варианта комбинированной терапии, полиморфные варианты генов ДА системы (дофаминовые рецепторы типов 4 и 2) способствуют удержанию в программе терапии. Как Вы это объясняете?

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Палаткина Владимира Яковлевича на тему: «Эффективность противорецидивной фармакотерапии синдрома зависимости от опиоидов комбинацией гуанфацина и налтрексона: клинический и

фармакогенетический аспекты», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.27 – наркология и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований сформулировано и обосновано новое решение актуальной научной задачи – оценки эффективности противорецидивной фармакотерапии синдрома зависимости от опиоидов комбинацией гуанфацина и налтрексона с учетом влияния полиморфных вариантов генов опиоидной и дофаминовой систем. По актуальности темы, методическому подходу к решению поставленных задач, новизне и научно-практической значимости полученных результатов полностью отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.27 – наркология; 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени.

Клинический фармаколог Санкт-Петербургского  
государственного бюджетного учреждения здравоохранения  
«Психиатрическая больница №1 им. П.П. Кащенко»,  
доктор медицинских наук, профессор

Б.В. Андреев

«12» марта 2020 г.

*Подпись Андреева Б.В.  
завершено*



Начальник отдела кадров  
*(Скородумова Т.В.)*

Контактные данные: Андреев Борис Владимирович  
Специальность 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.  
Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение  
здравоохранения «Психиатрическая больница № 1 им. П.П. Кащенко» (СПб  
ГБУЗ «Психиатрическая больница № 1 им. П.П. Кащенко»), клинический  
фармаколог доктор медицинских наук, профессор.  
Адрес –188357, Россия, Ленинградская обл., Гатчинский р-он, с. Никольское,  
ул. Меньковская, д. 10  
Телефон 8 (813-71) 56-451; E-mail: bandreev1947@list.ru