

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора медицинских наук, профессора,
Заведующего лабораторией нейрофизиологии и патологии поведения
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
«Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова»
Российской академии наук**

**Егорова Алексея Юрьевича 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 выбранной темы обусловлена широкой распространенностью зависимости от опиоидов, которая является серьезной медицинской и социальной проблемой. Среди пациентов с зависимостью от опиоидов высока смертность, связанная как с соматическими осложнениями заболевания, инфекционными заболеваниями, включая ВИЧ, так и передозировками опиоидов. Затраты на лечение пациентов с зависимостью от опиоидов значительны и являются серьезной долей государственных расходов на здравоохранение. Очевидно, что важнейшим условием снижения затрат на лечение является повышение качества медицинской помощи в наркологических медицинских учреждениях и прежде всего эффективности стабилизации ремиссии зависимости от опиоидов.

Основным лекарственным средством, применяемым в РФ для стабилизации ремиссии зависимости от опиоидов, является налтрексон - конкурентный антагонист мю-опиоидных рецепторов, блокирующий эйфоригенное действие опиоидов. Однако, налтрексон не влияет на постабстинентные расстройства такие как: депрессия, тревога, ангедония и повышенная стрессорная реактивность, которые сопровождают актуализацию патологического влечения к опиоидам, и повышают риск срыва и рецидива заболевания. Поэтому дополнительная фармакотерапия, направленная на снижение влияния этих факторов, в частности, агонистами центральных альфа-2 адренорецепторов, такими как клонидин, лофексидин и гуанфацин может повысить эффективность стабилизации ремиссии.

Недостаточная и избирательная эффективность терапии стабилизации ремиссии при зависимости от опиоидов может быть обусловлена генетическими различиями между пациентами, что может быть предметом фармакогенетического анализа – поиска индивидуальных генетических особенностей, приводящих к существенным различиям в терапевтической эффективности фармакологических препаратов и их комбинации.

Актуальность фармакогенетических исследований обусловлена широкими перспективами развития эффективной персонализированной терапии на основе генетического тестирования пациентов, которое активно внедряется в клиническую практику и становится рутинным методом лабораторной диагностики.

Выявление влияния генетических вариантов дает возможность персонализации терапевтических подходов на основе фармакогенетической стратификации пациентов с разными уровнями эффективности фармакотерапии.

Актуальность диссертационного исследования В.Я. Палаткина, направленного на поиск новых и эффективных способов противорецидивной фармакотерапии синдрома зависимости от опиоидов, не вызывает сомнения.

Новизна исследования и его результатов

Автором впервые в двойном слепом рандомизированном плацебо контролируемом исследовании с двойной маскировкой продемонстрирована хорошая переносимость гуанфацина, налтрексона в пероральной лекарственной форме и их комбинации при их применении в качестве средств стабилизации ремиссии при синдроме зависимости от опиоидов. Результаты этого исследования впервые продемонстрировали переносимость и безопасность выбранной комбинации при стабилизации ремиссии синдрома зависимости от опиоидов. Данная работа является первым исследованием по изучению эффективности комбинации гуанфацина и налтрексона в пероральной лекарственной форме, которое было проведено на большой выборке больных и включало сравнение комбинации гуанфацина и налтрексона с монотерапией и с плацебо. Также впервые продемонстрировано, что гуанфацин снижает восприимчивость к стрессу через 18 недель терапии. Выявленный умеренный стресспротективный эффект гуанфацина может быть использован при лечении зависимости от опиоидов для снижения восприимчивости пациентов к стрессорным факторам, а также для уменьшения влечения к употреблению опиоидов.

Автором впервые проведено исследование эффективности противорецидивной фармакотерапии синдрома зависимости от опиоидов

комбинацией гуанфацина и налтрексона в пероральной лекарственной форме с применением фармакогенетического подхода. Применение широкой генетической панели, включающей гены опиоидной и дофаминовой систем, для комплексного анализа у одних и тех же пациентов является новым подходом в фармакогенетических исследованиях как самой зависимости от опиоидов, так и в исследованиях эффективности фармакотерапии заболевания.

Впервые изучено совместное влияние генов дофаминовой и опиоидной систем головного мозга на эффективность стабилизации ремиссии зависимости от опиоидов гуанфацином и налтрексоном в энтеральной лекарственной форме и выявлены эффекты, как зависящие, так и не зависящие от вида терапии.

Теоретическая и практическая значимость результатов работы

Научно обоснованы хорошая переносимость и безопасность комбинации гуанфацина и налтрексона в пероральной лекарственной форме при длительном курсовом лечении для стабилизации ремиссии при синдроме зависимости от опиоидов, а также выявлено умеренное антистрессорное и антикрейвинговое действие гуанфацина в период ранней ремиссии при синдроме зависимости от опиоидов, что позволяет рекомендовать данную комбинацию препаратов к использованию в наркологической практике. 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.

Практические рекомендации сформулированы четко и будут полезны в работе наркологов.

Диссертационная работа В.Я. Палаткина построена по традиционному принципу, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы, и создает целостную картину современных научных представлений по заявленной теме. Результаты собственного исследования диссертанта иллюстрированы таблицами со статистической обработкой данных и рисунками.

На основании анализа полученных автором данных им были сформулированы обоснованные выводы и практические рекомендации.

Список литературы в полной мере отражает основные публикации отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме. Основной объем

диссертации занимают результаты собственных исследований, они хорошо иллюстрированы и научно убедительны. Выводы и основные положения диссертации обоснованы фактическим материалом, соответствуют поставленным в работе задачам и логически вытекают из результатов проведенного исследования.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, базируется на выверенном дизайне, адекватно раскрывающем цели и задачи исследования. В рамках диссертационного исследования использована достаточная выборка больных (обследованы 301 больной), материал диссертации соответствует цели и задачам работы. Все научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, четко аргументированы и обоснованы, что свидетельствует о сложившихся навыках научного анализа и свободном владении материалом автором. Основные положения диссертационной работы базируются на детальном анализе материала собственного исследования, достаточно полно и разнообразно представлены полученные результаты, проведено полноценное обсуждение. Выводы диссертации закономерно вытекают из 3 основных научных положений, защищаемых автором, имеют важное научное и практическое значение, логично вытекают из полученных результатов проведенного исследования и соответствуют поставленной цели и задачам. Достоверность результатов исследования обеспечена строгим соблюдением принципов доказательной медицины.

Результаты диссертационных исследований отражены в 18 печатных работах, 10 из которых представлены в печатных изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Опубликованные работы и автореферат в полной мере отражают основные положения диссертации.

Оценка личного вклада соискателя в разработку научной проблемы

Автором лично выбрана тема диссертации, сформулированы цель, задачи исследования и рабочие гипотезы; проведен сбор информации по теме диссертации, разработаны методики исследования, индивидуальные регистрационные карты, осуществлен сбор фактического материала, выполнены обобщение и анализ результатов исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации. Сформулированные на основе результатов работы основные положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации адекватно отражены автором в подготовленных им научных публикациях, доложены на научных конференциях.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности, подтверждение публикаций автора

Оформление диссертации соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатской диссертации, она построена по традиционному типу и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных источников перспектив дальнейшей разработки темы и приложений. Библиографический указатель включает 210 источников, из них 38 – на русском языке и 172 – зарубежные публикации. Текст диссертации хорошо структурирован, изложен последовательно и логично на 171 странице печатного текста. Работа иллюстрирована 9 таблицами и 6 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 ему акцентировать внимание на научно-практических вопросах, требующих дальнейшего изучения.

Основное содержание диссертационной работы включает подробное изложение теоретико-методологических основ диссертационной работы и характеристик обследованной выборки, которые вместе обеспечивают наиболее раскрытие цели и задачи исследования. Результаты работы изложены подробно и последовательно, что способствует логически обоснованному формулированию выводов, подробному и глубокому обоснованию основных положений, выносимых на защиту.

Диссертационная работа Палаткина В.Я. является научной квалификационной работой, соответствующей критериям, которым должны отвечать диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Оформление диссертации и автореферата соответствует ГОСТ Р 7.0.11-2011.

Замечания к диссертационной работе и вопросы

В целом диссертационная работа В.Я. Палаткина может быть оценена положительно, цель и задачи, поставленные диссертантом достигнуты. Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний к диссертации не имеется. Наряду с отмеченными достоинствами, к автору имеются **замечания и вопросы**, в том числе и дискуссионного характера:

1. Как показало данное диссертационное исследование, комбинация гуанфацина и налтрексона сравнима по эффективности с монотерапией налтрексоном, а

также не влияет на динамику депрессии, тревоги и ангедонии, выраженность которых постепенно снижалась до нормативных значений во всех группах в ходе лечения, а также не было найдено межгрупповых различий по побочным эффектам, возникает вопрос, в чем с клинической точки зрения принципиальное преимущество такой комбинации, по сравнению с монотерапией налтрексоном?

2. Исследование полиморфных вариантов генов ДА системы проводятся сравнительно давно и для разных вариантов аддиктивных расстройств, в том числе и нехимических аддикций. Насколько специфическими именно для опиоидной наркомании являются данные о полиморфизме этих генов, полученные в представленной работе?
3. В практических рекомендациях автор пишет, что «проведение генетического тестирования по полиморфным вариантам генов дофаминовой системы и опиоидных рецепторов до начала комплексной терапии пациентов с СЗО налтрексоном и гуанфацином может быть рекомендовано для выявления потенциально резистентных к лечению лиц». Это касается именно комбинации налтрексона и гуанфацина или все-таки скорее применимо именно к терапии налтрексоном?

Заключение

Диссертация 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; 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология представляется законченной научно-квалифицированной работой, в которой сформулировано и обосновано новое решение актуальной научной задачи – оценка эффективности противорецидивной фармакотерапии синдрома зависимости от опиоидов комбинацией гуанфацина и налтрексона с учетом влияния полиморфных вариантов генов опиоидной и дофаминовой систем.

Актуальность проведенного исследования, его научная новизна и практическая и теоретическая ценность позволяют заключить, что диссертационная работа Палаткина Владимира Яковлевича соответствует требованиям пунктов 9 и 10 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. в редакции Постановления Правительства №355

от 21.04.2016 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.27 – наркология; 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Заведующий лабораторией нейрофизиологии и патологии поведения
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова
Российской академии наук
доктор медицинских наук, профессор



А.Ю. Егоров



Д.Ю. Егорова
А.Т. Аугустович
11.03.2010

Контактные данные: Официальный оппонент
Алексей Юрьевич Егоров доктор медицинских наук по специальности
14.00.17 - «нормальная физиология» и 14.00.18 – «психиатрия»,
профессор по кафедре психиатрии и наркологии,
Заведующий лабораторией нейрофизиологии и патологии поведения Федерального
государственного бюджетного учреждения науки Института эволюционной физиологии и
биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук
194223, Россия, г. Санкт-Петербург, проспект Гореза, д. 44
(812) 552-79-01
Email: office@iephb.ru draegorov@mail.ru