

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Санкт-Петербургский Государственный
Университет» Правительства Российской
Федерации



С.В.Микушев

14 мая 2020 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации 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 выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности

Недостаточная эффективность фармакотерапии для стабилизации ремиссии при синдроме зависимости от опиоидов является серьезной медицинской и социальной проблемой. Среди пациентов с синдромом зависимости от опиоидов (СЗО) высока смертность, связанная как с соматическими осложнениями заболевания, инфекционными заболеваниями, включая ВИЧ, так и передозировками опиоидов. Затраты на лечение пациентов с СЗО значительны и составляют серьезную долю государственных расходов на здравоохранение. Очевидно, что важнейшим условием снижения затрат на лечение является повышение качества медицинской помощи в наркологических медицинских учреждениях и,

прежде всего, совершенствование способов повышения эффективности стабилизации ремиссии у больных с СЗО.

Основной задачей терапии СЗО считается достижение максимально длительной и устойчивой ремиссии – периода воздержания от приема опиоидов, когда симптоматика заболевания ослабевает и пациент имеет возможность восстановления приемлемого уровня личного и социального функционирования. Однако прекращение употребления опиоидов не означает выздоровления, а стабилизация ремиссии и профилактика рецидивов остается важнейшей и наиболее сложной проблемой терапии при СЗО. Существует необходимость внедрения в наркологическую практику современных научно обоснованных подходов к лечению наркологических заболеваний.

Одним из основных лекарственных средств, применяемых в РФ для стабилизации ремиссии при зависимости от опиоидов, является антагонист опиоидных рецепторов налтрексон. Однако данный препарат не оказывает влияния на такие симптомы, как импульсивность, влечение к употреблению наркотиков и стресс. Поэтому дополнительная фармакотерапия, направленная на снижение действия этих факторов, в частности сочетание с агонистами центральных альфа-2 адренорецепторов может повысить эффективность терапии налтрексоном для стабилизации ремиссии у больных с СЗО.

Генетические различия между пациентами также могут оказывать влияние на эффективность стабилизации ремиссии при СЗО. Фармакогенетический анализ полезен для выявления больных, потенциально лучше отвечающих на определенные виды фармакотерапии различных патологий, включая СЗО. 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. Применение фармакогенетического тестирования перед назначением фармакотерапии экономически обосновано, так как обеспечивает возможность оптимизации индивидуального подбора терапии и, в конечном счете, ее стоимости.

Вышеуказанное отражает актуальность и практическую значимость диссертационной работы Палаткина Владимира Яковлевича, посвященную изучению эффективности противорецидивной фармакотерапии синдрома зависимости от опиоидов комбинацией гуанфацина и налтрексона с учетом клинического и фармакогенетического аспектов.

Задачи диссертационного исследования последовательно вытекают из поставленной цели, соотносятся с положениями работы, выносимыми на защиту, и последовательно разрешены в ходе исследования.

В диссертационной работе автор полностью раскрыл поставленные цель и задачи исследования, касающиеся изучения эффективности противорецидивной фармакотерапии СЗО комбинацией гуанфацина и налтрексона (КГН) с учетом клинических и фармакогенетических аспектов. КГН являлась эффективным средством стабилизации ремиссии при СЗО по сравнению с плацебо и данная фармакотерапия характеризовалась хорошей переносимостью и безопасностью. Было выявлено умеренное стресспротективное и антикрейвинговое действие в период ранней ремиссии, а также выявлены фармакогенетические ассоциации определенных полиморфизмов генов дофаминовой и опиоидной систем с эффективностью фармакотерапии КГН с целью стабилизации ремиссии у больных с СЗО.

Научная новизна. Автором впервые в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с двойной маскировкой продемонстрирована хорошая переносимость налтрексона, гуанфацина и их комбинации при применении в качестве средств стабилизации ремиссии при СЗО. Данная работа является первым

исследованием по изучению эффективности КГН в пероральной лекарственной форме, которое было проведено на большой выборке больных и включало сравнение эффективности и безопасности КГНс монотерапией налтрексоном и с плацебо. Автором продемонстрировано, что гуанфацин оказывает умеренное стресс-протективное и антикрейвинговое действие в период ранней ремиссии. Полученные данные могут быть использованы при лечении СЗО для снижения восприимчивости пациентов к стрессорным факторам, а также для уменьшения влечения к употреблению опиоидов.

Важный раздел работы посвящен использованию фармакогенетического подхода для поиска индивидуальных генетических особенностей, приводящих к существенным различиям в терапевтической эффективности противорецидивной фармакотерапии СЗО. Исследование эффективности противорецидивной фармакотерапии СЗО с помощью КГН в пероральной лекарственной форме с применением фармакогенетического подхода было проведено впервые. Автором впервые выявлена ассоциация между определенными полиморфизмами генов дофаминовой и опиоидной систем и удержанием больных в программе лечения. Впервые определены совместные ассоциации полиморфизмов генов дофаминовой и опиоидной систем мозга с эффективностью стабилизации ремиссии при терапии гуанфацином и налтрексоном и идентифицированы фармакогенетические эффекты, как зависящие, так и не зависящие от вида терапии.

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 СЗО и эффективности ее фармакотерапии.

Теоретическое и практическое значение диссертации заключается в том, что в данной работе научно обоснованы хорошая переносимость и безопасность комбинации гуанфацина и налтрексона в пероральной лекарственной форме при длительном курсовом лечении с целью

стабилизации ремиссии при СЗО. КГН в пероральной лекарственной форме при длительном курсовом лечении обладает реальным терапевтическим воздействием, стабилизирующим ремиссию при СЗО, на что указывает сравнение полученных показателей эффективности лечения с группой плацебо.. Выявленное умеренное стресспротективное и антикрейвинговое действие гуанфацина в период ранней ремиссии при СЗО, позволяет рекомендовать данную комбинацию препаратов к использованию в наркологической практике. Назначение гуанфацина может быть рекомендовано в качестве адъювантного средства для снижения восприимчивости к стрессорным факторам у пациентов с СЗО в период ранней ремиссии.

Практическое значение имеет научное обоснование целесообразности предварительного генетического тестирования 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 патологии.

Полученные данные могут стать основой для проведения дальнейшего изучения связи полиморфизмов генов дофаминовой и опиоидной систем с эффективностью фармакотерапии, направленной на стабилизацию ремиссии при СЗО, что позволит оценить возможности практического применения предварительного генотипирования как инструмента, позволяющего прогнозировать ответ на фармакотерапию.

Следует отметить, что помимо существенного интереса для наркологии, работа находится в русле современных исследований в области клинической фармакологии, так как основана на изыскании и изучении персонализированного подхода к фармакотерапии СЗО, с учетом

современных достижений клинической психофармакологии и фармакогенетики.

Результаты исследования внедрены в работу наркологического отделения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Ленинградский областной наркологический диспансер им. А. Я. Гриненко», Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская наркологическая больница», в учебном процессе постдипломного образования по направлению «Наркология» и образовательных программах повышения квалификации врачей системы непрерывного медицинского образования по специальности психиатрия-наркология федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и предложений, сформулированных в диссертации. Результаты работы получены на основе общенаучных и апробированных специальных методов исследования с позиции доказательной медицины. Степень достоверности результатов определяется достаточным объемом выборки (301 больной), использованием валидированного комплекса клинических, психометрических, биохимических и фармакогенетических методов, а также применением современных методов статистической обработки и анализа данных.

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.

Сформулированные в диссертационной работе положения, выводы и рекомендации аргументированы и логически обоснованы исходя из системного анализа результатов исследования.

Реализация результатов исследования. Результаты исследования были доложены на конференции «Школа молодых наркологов и аддиктологов регионов России» (Казань, 2009); научной сессии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана (Санкт-Петербург, 2010); конференции Санкт-Петербургском обществе фармакологов НИИЭМ РАМН (Санкт-Петербург, 2010); 5-м междисциплинарном российском конгрессе с международным участием «Человек и проблемы зависимостей: Междисциплинарные аспекты» (Санкт-Петербург, 2011); семинаре для молодых ученых Европейской коллегии по нейропсихофармакологии (ECNP) (Ницца, Франция, 2012); Российской конференции с международным участием и школы-семинара молодых ученых (Томск, 2016); XXI ежегодной научной сессии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана (Санкт-Петербург, 2017); научно-практической конференции с международным участием «Современная наркология: достижения, проблемы, перспективы развития» (Москва, 2017); 30-м конгрессе Европейской коллегии по нейропсихофармакологии (Париж, Франция, 2017); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Генетика и фармакогенетика психических заболеваний» (Санкт-Петербург, 2019).

По теме диссертации автором опубликовано 18 печатные работы, в том числе 10 публикации – в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, в том числе 8 статей в изданиях, входящих в базу данных Scopus.

Содержание диссертации и ее оценка. Диссертация построена по традиционной схеме, написана грамотным научным языком. Текст хорошо структурирован, изложен последовательно и логично. Диссертация изложена на 171 странице компьютерного текста 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. Работа иллюстрирована 9 таблицами и 6 рисунками.

Во введении сформулирована цель и задачи работы, показана актуальность темы, выделены научная новизна и научно-практическая значимость исследования, приведены положения, выносимые на защиту, данные об апробации и внедрении результатов исследования.

В первой главе диссертантом представлен проведенный обзор литературы, который полно отражает современный взгляд на изучаемую проблему. 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. Автором проведен тщательный целостный анализ отечественных и зарубежных представлений о стабилизации ремиссии у больных с синдромом зависимости от опиоидов различными фармакологическими методами, в том числе, анализ эффективности стабилизации ремиссий СЗО с учетом фармакогенетических подходов.

Вторая глава посвящена изучению эффективности противорецидивной фармакотерапии СЗО с помощью КГН. В ней детально описаны дизайн исследования, критерии включения и невключения в исследования, шкалы и

опросники, методы генетического исследования и примененные методы статистического анализа.

В третьей главе изложены результаты исследования клинической эффективности противорецидивной фармакотерапии СЗО с применением КГН с учетом фармакогенетического анализа.

В заключении представлено резюме полученных результатов и их сравнение с имеющимися современными данными.

Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования Палаткина Владимира Яковлевича логичны и полностью отражают результаты, полученные автором в ходе исследования.

Публикации диссертанта по результатам работы соответствуют теме, количество статей в журналах, рекомендованных ВАК, достаточное, имеются статьи в изданиях, входящих в базу данных SCOPUS.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с необходимыми требованиями и в полной мере отражает содержание работы.

Замечания по диссертационной работе в целом.

Принципиальных замечаний по структуре и содержанию диссертации и автореферата нет. В целом, диссертационное исследование можно оценить положительно. Наряду с отмеченными достоинствами, к автору имеются **замечания и вопросы**, которые носят дискуссионный характер и не влияют на положительную оценку диссертационной работы в целом:

1. В проведенном исследовании в качестве контрольной группы была использована группа плацебо. Насколько этично применение плацебо у такой трудно поддающейся лечению категории пациентов как больные с синдромом зависимости от опиоидов?
2. Как осуществлялся контроль за приемом пациентами (комплаенс) гуанфацина?

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; 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенной автором исследований 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.

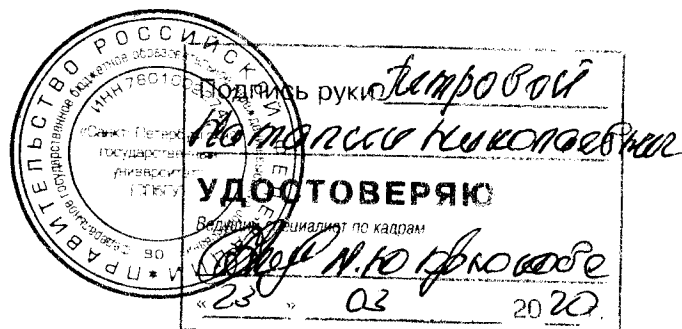
По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов и их практической реализации диссертационная работа Палаткина Владимира Яковлевича соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842, с изменениями, утвержденными постановлением Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.27 – наркология; 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология».

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры психиатрии и наркологии и кафедры фармакологии ФГОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный Университет», протокол № 17 от «17» марта 2020 года

Заведующая кафедрой психиатрии и наркологии
Санкт-Петербургского государственного университета
доктор медицинских наук, профессор

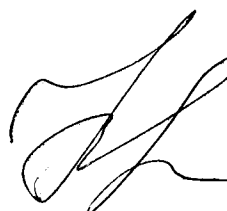
«17» марта 2020 г.

 Н.Н. Петрова



Заведующая кафедрой фармакологии
Санкт-Петербургского государственного университета
доктор биологических наук

«17» марта 2020 г.

 К.В. Ленская

Адрес: 199034 Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д.7/9.

Телефон: +7 (812) 328-20-00

e-mail: spbu@spbu.ru

