

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора

Егорова Алексея Юрьевича

на диссертационную работу Блохиной Елены Андреевны на тему «Стабилизация ремиссии у больных с синдромом зависимости от опиоидов с помощью налтрексона в различных лекарственных формах», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.27 – наркология; 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность выбранной темы обусловлена широкой распространенностью зависимости от опиоидов в России, которая является серьезной медицинской и социальной проблемой. Несмотря на снижение первичной заболеваемости зависимости от опиоидов (в первую очередь от героина), согласно официальной статистике, она занимает порядка 75% среди всех случаев наркомании.

Вопрос стабилизации ремиссии при синдроме зависимости от опиоидов в последнее десятилетие приобрел особую значимость, так как смертность среди этих пациентов неуклонно растет. Помимо высокой смертности к негативным последствиям отсутствия адекватной терапии опиоидной зависимости относятся риск рецидива заболевания, низкая социальная адаптация, криминальная деятельность, прогрессирование сопутствующих заболеваний, таких как ВИЧ-инфекция и гепатиты. Затраты на лечение пациентов с зависимостью от опиоидов значительны и составляют существенную 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 эффективности стабилизации ремиссии зависимости от опиоидов.

В отсутствии программ заместительной терапии в РФ фармакотерапия, направленная на профилактику рецидива зависимости от опиоидов, основана на применении конкурентного антагониста мю-опиоидных рецепторов налтрексона. После приема 50 мг налтрексона per os блокирующее действие сохраняется в течение 24 часов. Для поддержания эффекта требуется ежедневный прием препарата и отсутствие пропусков, что трудновыполнимо большинством больных с опиоидной зависимостью. Поэтому основной проблемой, связанной с использованием налтрексона в пероральной форме в клинической практике, является низкая приверженность больных лечению. Не достаточная

приверженность пациентов терапии налтрексоном может быть связана с проявлением постабстинентных расстройств, таких как тревога, депрессия и со сниженной способностью пациентов получать удовольствие от гедонистических стимулов (ангедония). Кроме того, повышенная импульсивность, характерная для больных с синдромом зависимости от опиоидов, может обуславливать усиление влечения к употреблению наркотика и последующий рецидив зависимости.

Недостаточная и избирательная эффективность терапии, направленной на стабилизацию 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.

Таким образом, актуальность диссертационного исследования Е.А. Блохиной, направленного на поиск новых и эффективных способов оптимизации противорецидивной фармакотерапии синдрома зависимости от опиоидов, не вызывает сомнения.

Новизна исследования и его результатов определяется систематизацией полученных новых данных об эффективности, безопасности и переносимости антагониста мю-опиоидных рецепторов налтрексона в энтеральной, имплантируемой и инъекционной формах при синдроме зависимости от опиоидов, а также разработкой новых подходов к улучшению приверженности больных данному лекарственному средству и результатов терапии. Впервые в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании изучена эффективность применения налтрексона в энтеральной лекарственной форме в комбинации с гуанфацином для стабилизации ремиссии и профилактики рецидива опиоидной зависимости. Результаты этого исследования впервые продемонстрировали хорошую переносимость и безопасность выбранной комбинации при лечении опийной наркомании. Данное исследование является первой научной работой по изучению эффективности, переносимости и безопасности налтрексона в имплантируемой лекарственной форме по сравнению с энтеральной формой и плацебо, которое было проведено на большой выборке больных. Впервые проведен анализ динамики психометрических показателей, употребления алкоголя и наркотиков, а также генетических особенностей у когорты больных с синдромом зависимости от опиоидов, прошедших шестимесячный курс лечения налтрексоном. На его основе впервые получены данные, которые позволяют выявлять категории больных респондеров и нон-респондеров по отношению к

терапии налтрексоном. Также впервые продемонстрировано, что длительное применение налтрексона в инъекционной лекарственной форме является эффективным в отношении стабилизации ремиссии и профилактики рецидива у больных с опиоидной зависимостью, при этом данная форма характеризуется хорошей безопасностью и переносимостью при длительном курсовом лечении (до 18 месяцев).

Теоретическая и практическая значимость результатов работы. Данные, представленные в диссертационной работе, имеют большое практическое и теоретическое значение, так как в нашей стране отмечается рост доступности опиоидов и высокий темп распространения ВИЧ. Выводы об эффективности методов оптимизации лечения больных с синдромом зависимости от опиоидов являются важным как для России, так и для остального мира. Больные, включенные в данное исследование, во многом схожи с больными, страдающими опиоидной зависимостью в других странах: для них характерен относительно молодой возраст, преимущественно мужской пол и высокая частота инфицирования ВИЧ и гепатитом С.

В целом, проведенные исследования позволили сравнить четыре различных подхода к улучшению приверженности больных с СЗО лечению. Комбинированная фармакотерапия налтрексоном в пероральной форме и альфа₂-адреномиметиком гуанфацином существенно не улучшала приверженность больных лечению, тем не менее, гуанфацин оказывал умеренное стресспротективное действие. Полученные результаты убедительно продемонстрировали эффективность и безопасность пролонгированных форм налтрексона (инъекционной и имплантируемой) при длительном курсовом лечении. Особенностью применения имплантируемой формы является то, что процедура имплантации – это малое хирургическое вмешательство, которое должно быть проведено хирургом, кроме того, после имплантации возможно развитие локальных нежелательных явлений. Инъекционная форма препарата имеет существенное преимущество и более удобна для применения, хотя и действует более короткое время. Применение инъекционной формы налтрексона позволяет не только решить проблему комплаенса, но и снизить влечение к употреблению опиоидов. Антиквейпинговое действие инъекционного налтрексона имеет большое значение, так как сильное влечение зачастую провоцирует срыв и последующий рецидив зависимости. Результаты генетического исследования предполагают, что полиморфизмы генов дофаминовой и опиоидной нейромедиаторных систем коррелируют с эффективностью терапии как независимо

от формы препарата, так и специфично для налтрексона в пероральной форме и в форме имплантата.

Общая характеристика диссертационной работы. Диссертационная работа Е.А. Блохиной построена по традиционному принципу, состоит из введения, глав собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических списка литературы и приложений. Текст диссертации хорошо структурирован, изложен последовательно и логично на 320 страницах печатного текста. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 30 рисунками. Библиографический указатель включает 469 источников, из них 52 – на русском языке и 417 – зарубежные публикации.

Во введении сформулирована цель и задачи работы, показана актуальность темы, научная новизна и научно-практическая значимость исследования, приведены положения, выносимые на защиту, внедрение результатов работы, а также данные об апробации результатов исследования. Обзор литературы, представленный автором, в полной мере отражает современный взгляд на изучаемую проблему. Е.А. Блохина представляет глубокий анализ современных отечественных и зарубежных подходов к вопросу стабилизации ремиссии и профилактики рецидива синдрома зависимости от опиоидов. В нем подробно описаны эпидемиология и биологические основы фармакотерапии синдрома зависимости от опиоидов, приведены результаты исследований, направленных на стабилизацию ремиссии при опиоидной зависимости, а также фармакогенетические данные.

Вторая глава посвящена материалу и методам исследования, а также статистической обработке. Выборка в 857 больных, распределенных по трем исследованиям, представляется адекватной поставленным задачам. Особенно следует отметить корректный дизайн диссертационной работы. Комплексные методические подходы, предложенные автором, также представляются современными и адекватными, как и методы статистической обработки материала. На основании анализа полученных автором данных им были сформулированы обоснованные выводы и практические рекомендации.

Три последующие главы подробно описывают результаты проведенных двойных-слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований клинической эффективности налтрексона в пероральной, имплантируемой и инъекционной лекарственных формах для стабилизации ремиссии у больных с синдромом зависимости от опиоидов. Достоверность полученных результатов сомнений не вызывает. В заключении автор на высоком профессиональном уровне проводит анализ и обобщение результатов исследования. Выводы четко

сформулированы, соответствуют поставленным в работе задачам и логически вытекают из результатов проведенного исследования.

Оценка достоверности результатов исследования показала, что данные диссертационного исследования получены с использованием выверенного дизайна и апробированных диагностических методик. 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, 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 5 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.

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.

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

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов, приведенных в диссертации. Материалы диссертационного исследования Е.А. Блохиной являются важными для клинической практики врачей психиатров-наркологов, могут быть включены в учебные программы первичной подготовки

врачей-специалистов, а также внедрены в образовательные программы повышения квалификации врачей системы непрерывного медицинского образования по специальности психиатрия-наркология.

Замечания к диссертационной работе и вопросы. В целом диссертационная работа Е.А. Блохиной может быть оценена положительно, цель и задачи, поставленные диссертантом, достигнуты. Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации.

Принципиальные замечания к диссертации отсутствуют. Наряду с отмеченными достоинствами, к автору имеются **вопросы и замечания**, которые носят дискуссионный характер и не влияют на положительную оценку диссертационной работы в целом:

1. В диссертации отсутствуют данные о соотношении мужчин и женщин, вошедших в исследование. С чем это связано? Были выявлены какие-либо гендерные различия?
2. В 2003 г. D. Oslin с коллегами показал, что ответ на налтрексон зависит от вариантов генов мю-опиоидных рецепторов Asn40Asp (наличие аллеля Asp40), что показало необходимость генотипирования больных перед терапией. Диссертант в практических рекомендациях пишет, что следует учитывать генетические особенности больных с СЗО при прогнозировании ответа на терапию опиоидной зависимости налтрексоном. Говорит ли это о том, что у больных с СЗО не выявлены столь однозначные генетические признаки ответа на налтрексон, по сравнению с больными алкоголизмом?
3. Какие перспективы представляются диссертанту от использования еще одного антагониста опиоидных рецепторов – налмефена – у больных с СЗО, с учетом того, что он с успехом применяется у больных алкоголизмом?

Заключение

Диссертация 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 представляется законченной научно-квалифицированной работой, в которой сформулировано и обосновано новое решение актуальной научной задачи – оптимизации фармакотерапии синдрома зависимости от опиоидов.

